リベルサス錠 3mg
リベルサス錠 7mg
リベルサス錠 14mg

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
2.7.6.1 NN9924-4140	3
2.7.6.2 NN9924-4247	20
2.7.6.3 NN9535-3652	43
2.7.6.4 NN9924-3691	58
2.7.6.5 NN9924-3692	65
2.7.6.6 NN9924-3991	72
2.7.6.7 NN9924-3794	82
2.7.6.8 NN9924-4154	88
2.7.6.9 NN9924-3957	93
2.7.6.10 NN9535-3789	102
2.7.6.11 ERP23	106
2.7.6.12 NN9924-4079	111
2.7.6.13 NN9924-4082	117
2.7.6.14 NN9924-4267	126
2.7.6.15 NN9924-4065	131
2.7.6.16 NN9924-4145	139
2.7.6.17 NN9924-4249	146
2.7.6.18 NN9924-4250	153
2.7.6.19 NN9924-4279	159
2.7.6.20 NN9924-4141	167
2.7.6.21 NN9924-4394	172
2.7.6.22 NN9535-3685	178
2.7.6.23 NN9535-3635	184
2.7.6.24 NN9535-3684	190
2.7.6.25 NN9924-4281	200
2.7.6.26 NN9924-3790	249
2.7.6.27 NN9924-4233	265
2.7.6.28 NN9924-4222	326
2.7.6.29 NN9924-4224	479
2.7.6.30 NN9924-4234	568
2.7.6.31 NN9924-4221	602
2.7.6.32 NN9924-4280	639
2.7.6.33 NN9924-4282	744
2.7.6.34 NN9924-4223	794
2.7.6.35 NN9924-4257	809

2.7.6.1 NN9924-4140

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02161588	UTN：U1111-1148-4141 Japanese registration number：JapicCTI-142572
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、経口セマグルチドの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を比較検討する、反復投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	
治験責任医師名： [redacted]、[redacted]	
治験実施施設： [redacted]、[redacted]	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2014 年 6 月 11 日～2014 年 11 月 30 日	開発のフェーズ： 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2015 年 2 月 6 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
目的： 主要目的 • 日本人及びコーカシアン健康男性被験者における、経口セマグルチドの定常状態での薬物動態（PK）を比較検討する。 副次的目的 • 日本人及びコーカシアン健康男性被験者における SNAC 初回投与後及び反復投与後の薬物動態を比較検討する。 • 日本人及びコーカシアン健康男性被験者における、経口セマグルチドの薬力学的作用を比較検討する。 • 日本人及びコーカシアン健康男性被験者における、経口セマグルチドの安全性及び忍容性を比較検討する。	
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、経口セマグルチドの 1 施設、反復投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験には、セマグルチド群とプラセボ群の 2 投与群を設け、合計 48 例の健康男性被験者（日本人 24 例、コーカシアン 24 例）を組み入れることとした。各人種別の群内において、経口セマグルチド（18 例）もしくはプラセボ（6 例）投与に被験者を 3：1 の割合で無作為に割り付けた。本試験は、スクリーニング、投与期間及び事後調査から構成された。スクリーニングは、Day 1（治験薬の初回投与日）の 2 日～28 日前に実施した。投与期間は、「用量漸増期間（Day 1～7）」、「第 1 投与期間（Day 8～35）」、「第 2 投与期間（Day 36～63）」及び「第 3 投与期間（Day 64～91）」から構成された。事後調査期間は Day 92 以降、治験の終了（Day 119～126）までとした。各被験者の治験参加期間は、121～154 日間であった。投与期間中、被験者は二重盲検下で 1 日 1 回、セマグルチド錠又はプラセボ錠の経口投与を受けた。「用量漸増期間」での経口セマグルチドは 5 mg から投与を開始した。その後、「第 1 投与期間」では 10 mg に増量し、「第 2 投与期間」では 20 mg に増量、さらに、「第 3 投与期間」では 40 mg に増量した。いずれの用量のセマグルチド錠も 1 錠あたりの SNAC の含有量は 300 mg であった。プラセボ群に割り付けられた被験者には投与期間（Day 1～91）を通してプラセボ錠を投与した。Day 35（第 1 投与期間の最終日）、Day 63（第 2	

投与期間の最終日）及び Day 89～91（第 3 投与期間の最後の 3 日間）において、被験者は治験施設に滞在して 24 時間薬物動態評価のための採血を行った。最後の薬物動態評価（Day 91）のための採血は治験の終了まで行われた。

計画及び解析された被験者数：

合計 48 例の健康男性被験者（日本人 24 例及びコーカシアン 24 例）を組み入れることとした。各人種別の群内において、経口セマグルチド（18 例）又はプラセボ（6 例）の投与に被験者を 3：1 の割合で無作為に割り付けた。被験者の内訳を以下に示す。

日本人被験者

	Semaglutide N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			41
Screening failures			14
Withdrawn before randomisation			3
Randomised	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Exposed	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Withdrawn after randomisation	1 (5.6)	2 (33.3)	3 (12.5)
Withdrawal by subject	1 (5.6)	1 (16.7)	2 (8.3)
Other	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
Completed	17 (94.4)	4 (66.7)	21 (87.5)
Full analysis set	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Safety analysis set	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects

コーカシアン被験者

	Semaglutide N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			76
Screening failures			51
Withdrawn before randomisation			1
Randomised	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Exposed	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Withdrawn after randomisation	2 (11.1)	1 (16.7)	3 (12.5)
Adverse event	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.2)
Withdrawal by subject	1 (5.6)	1 (16.7)	2 (8.3)
Completed	16 (88.9)	5 (83.3)	21 (87.5)
Full analysis set	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Safety analysis set	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 日本人又はコーカシアンの健康男性
- 年齢：同意取得時点にて 20 歳以上、55 歳以下
- 体重：54.0 kg 以上
- BMI（kg/m^2）：20.0 以上、25.0 以下
- HbA1c：6.0%以下

主な除外基準

- 糖尿病、悪性腫瘍、もしくは臨床的に問題となる心臓、呼吸器、代謝、腎、肝、消化器（GI）、内分泌、皮膚、生殖器、血液、神経又は精神疾患の既往／併発がある被験者。また、被験者の安全又

は治験実施計画書の遵守を損なう可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）

- 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（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
- 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（ニコチン代替製品を含む）、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（Day 1）の前 3 週以内又は処方薬その薬剤の半減期の 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（Day 1）の前 1 週以内に、市販薬を使用した被験者。ただし、ビタミン剤及びミネラル剤の使用、ならびにパラセタモール（アセトアミノフェン）、アセチルサリチル酸の随時使用は可とした。
- スクリーニングの前 1 ヵ月以内に、25 mL を超える採血があった被験者、もしくはスクリーニングの前 3 ヵ月以内に、400 mL を超える全血又は血漿成分の献血を行った被験者
- 過去に消化管手術〔食道、胃、十二指腸、胆嚢（例：胆嚢摘出）、膵臓又は腸の切除といった侵襲手術及び矯正手術〕を受けた被験者。ただし、虫垂切除術、ヘルニア手術、ポリープ切除、生体検査、ならびに大腸及び胃の内視鏡検査などの、複雑でない外科的処置及び診断法を受けた被験者は可とした。

主な無作為割り付け基準

- 空腹状態（Day 1 の深夜 0:00 以降に食物を摂取していない、及び治験薬の投与前 2 時間以内に水を摂取していない）被験者
- 治験薬の投与前 24 時間以内に、コーヒー、茶、チョコレート、もしくはコーラ等のメチルキサンチン（カフェイン、テオフィリン又はテオブロミン）を含有する飲食物を摂取していない被験者
- 治験薬の投与前 48 時間以内に、アルコールを摂取していない被験者
- 治験薬の投与前 48 時間以内に、激しい運動（例：ウェイトトレーニング、エアロビクスやサッカー等）、サウナの利用、日光浴を行っていない被験者

主な中止・脱落基準

- 経口セマグルチドの最終投与前に急性膵炎と診断された場合（以下の 3 項目のうち 2 項目以上が該当する場合：特徴的な腹痛、アミラーゼ及び／又はリパーゼが基準範囲上限の 3 倍を超える、並びにコンピューター断層撮影法又は磁気共鳴映像法による特徴的所見）
- 200 mL を超える全血又は血漿の失血が起きた場合（ただし、本試験での採血を除く）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で使用した被験薬（IMP）は、SNAC 300 mg を含有する 1 日 1 回経口投与用セマグルチド錠であった。

Trial Product	Batch Number	Expiry Date
Semaglutide 5 mg tablet	C2RI109 C2RI125	19 November 2015 17 February 2016
Semaglutide 10 mg tablet	C2RI126	24 February 2016
Semaglutide 20 mg tablet	C2RI111	09 December 2015
Semaglutide 40 mg tablet	C2RI112	11 December 2015

投与期間：

総投与期間は両投与群共に 91 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボ錠は、有効成分であるセマグルチド及び SNAC を含有しておらず、実薬と同じ投与方法で投与された。

Trial Product	Batch Number	Expiry Date
Placebo tablet	C2RI052 C2RI001	17 June 2015 05 March 2016

評価基準：有効性

- 薬物動態の評価：セマグルチド及び SNAC の血漿中濃度
- 薬力学的作用の評価：グルコース代謝のパラメータ（血漿中の空腹時血糖値、空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン及び空腹時グルカゴン）、及び身体測定（体重）

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（ECG）、抗セマグルチド抗体、及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、脂質、凝固因子、カルシトニン、及び尿検査）

統計手法：

症例数の設定

本試験の被験者数は、正式な統計的検出力に基づくものではなかった。

本試験では、日本人被験者 24 例及びコーカシアン被験者 24 例を、セマグルチド（n=18）又はプラセボ（n=6）に 3：1 の割合（各人種内）で無作為に割り付けた。中止・脱落率を 20%と仮定すると、各人種において、経口セマグルチドを投与した被験者のうち少なくとも 14 例が試験を完了すると予測された。

主要目的は、プライマリーエンドポイントである $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ を、人種別（日本人又はコーカシアン）及び用量別に記述統計量で要約し、$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ の人種間の比（日本人／コーカシアン）を以下に示す統計解析モデルを用いて推定し、評価することであった。予測された完了例数に基づき、$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ の人種間の比の推定精度を評価した。

以前に実施した試験（NN9924-3991）において、40 mg を投与した健康被験者の被験者間変動（変動係数）は 74.0%であった。これは、対数変換後の $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ の標準偏差（SD）0.66 に対応する。人種と用量の交互作用は無いと仮定したうえで、各用量に共通の人種間の比の推定精度を評価した。共通の人種間の比の 95%信頼区間は、80%の確率で以下に示す区間内に含まれた。

SD of log($AUC_{0\text{–}24h,sema,SS}$)	0.50	0.65	0.80
Range of 95% confidence interval of race ratio	From 0.65 to 1.54 times the estimated race ratio	From 0.57 to 1.75 times the estimated race ratio	From 0.50 to 1.99 times the estimated race ratio

The 95% confidence interval of the common race ratio was contained within the limits in this table with probability of 80%.

プラセボの被験者数 6 例は、安全性及び忍容性を評価する第 1 相試験においてよく使用される例数である。

解析対象集団の定義

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。最大の解析対象集団（FAS）は、無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。薬物動態及び薬力学的エンドポイントの解析は FAS に基づく。安全性のエンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づく。

プライマリーエンドポイントの統計解析

プライマリーエンドポイントは、定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）における血漿中セマグルチド濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$）であった。$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ は、濃度の実測値及び実際の測定時間に基づき、線形台形法を用いて算出した。人種及び用量別に $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ を記述的に要約した。

$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ を対数変換し、線形混合モデルで解析した。Day 35（10 mg）、Day 63（20 mg）、ならびに

Day 89、Day 90 及び Day 91（40 mg）で得られた $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ を解析に含めた。モデルには、人種（日本人又はコーカシアン）、用量及び人種と用量の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として含めた。用量別の人種間の差の推定値は、元のスケールに逆変換し、人種間の比及びその両側 95%信頼区間を提示した。人種と用量の交互作用に対する p 値も示した。さらに、$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ の各用量に共通の人種間の比を交互作用を含めないモデルの下で推定し、その両側 95%信頼区間と共に示した。

副次的薬物動態エンドポイントの統計解析

$AUC_{0-24h,sema,SS}$ と同じモデルを用いて $C_{max,sema,SS}$ を解析した。

セマグルチド及び SNAC に関するその他の薬物動態エンドポイント（$t_{max,sema,SS}$、$CL/F_{sema,SS}$、$C_{trough,sema,SS}$、$t_{½,sema,SS}$、V_{SS}/F_{sema}、$MRT_{sema,SS}$、$R_{theor,sema,SS}$、$AUC_{0-24h,SNAC,SD}$、$C_{max,SNAC,SD}$、$t_{max,SNAC,SD}$、$CL/F_{SNAC,SD}$、$AUC_{0-24h,SNAC,SS}$、$C_{max,SNAC,SS}$、$t_{max,SNAC,SS}$、$CL/F_{SNAC,SS}$、$C_{trough,SNAC,SS}$、V_{SS}/F_{SNAC}、$MRT_{SNAC,SS}$ 及び $R_{acc,SNAC,SS}$）は人種及び用量別に記述統計量で要約し、評価した。

プラセボが投与された被験者は、薬物動態エンドポイントの解析に含めなかった。

副次的薬力学的エンドポイントの統計解析

以下の薬力学的エンドポイントに関して統計解析を行った。

- 空腹時血糖値、空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン及び空腹時グルカゴンのベースライン（Day 1 の投与前）から投与終了時（Day 92）までの変化量
- 体重のベースライン（Day 1 の投与前）から投与終了時（Day 92）までの変化量

副次的安全性エンドポイントの統計学的記述

以下の安全性エンドポイントを製剤別（セマグルチド又はプラセボ）及び人種別に記述統計量で要約した：

- 治験薬の初回投与時（Day 1）から事後調査来院（Day 119～126）の完了時までに報告された、治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- 治験薬の初回投与時（Day 1）から事後調査来院（Day 119～126）の完了時までに報告された、低血糖の発現件数
- バイタルサイン（脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）、身体所見、心電図（ECG）、ならびに安全性の臨床検査項目〔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、脂質、凝固因子及び尿検査〕のベースライン（Day 1 の投与前）から投与終了時（Day 92）までの変化量
- 事後調査来院（Day 119～126）時の抗セマグルチド抗体産生の有無（陽性／陰性）

統計解析計画の変更

データベースロック前に以下の変更が行われた。これらの変更は、統計解析計画書に記載された。

PK エンドポイント

SNAC の終末相の消失プロファイルが不明であったため、SNAC の消失半減期（$t_{½}$）は推定しなかった。治験実施計画書には、$R_{acc,SNAC,SS}$ は $AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SD}/AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$ として計算すると定義されていたが、$AUC_{0-24h,SNAC,SS}/AUC_{0-24h,SNAC,SD}$ として計算した。

用量比例性の検討

$AUC_{0-24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ に関して、用量比例性を追加的に検討した。これらのエンドポイントは対数変換後に、人種を固定効果、対数変換後の投与量（10、20、40 mg）を共変量、人種と対数変換した投与量間での交互作用を含む、被験者を変量効果とした線形混合モデルで解析した。

被験者背景：

日本人被験者

	Semaglutide N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	18	6	24
Sex			
Male	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Race			
Asian	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects

	Semaglutide	Placebo	Total
Number of subjects	18	6	24
Age (years)			
N	18	6	24
Mean (SD)	38.4 (9.3)	37.9 (7.9)	38.3 (8.8)
Median	41.5	40.9	40.9
Min ; Max	20 ; 51	24 ; 45	20 ; 51
Body weight (kg)			
N	18	6	24
Mean (SD)	64.4 (6.4)	64.9 (6.9)	64.5 (6.4)
Median	63.5	64.8	64.1
Min ; Max	54.8 ; 77.6	55.1 ; 75.8	54.8 ; 77.6
BMI (kg/m^2)			
N	18	6	24
Mean (SD)	21.5 (1.4)	21.3 (0.9)	21.4 (1.3)
Median	21.1	21.1	21.1
Min ; Max	19.8 ; 24.3	20.4 ; 22.7	19.8 ; 24.3

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index
Baseline information is defined as the measurement at the latest assessment before dosing
BMI is calculated based on baseline measurements of body weight and height.

コーカシアン被験者

	Semaglutide N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	18	6	24
Sex			
Male	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	2 (11.1)	2 (33.3)	4 (16.7)
Not Hispanic or Latino	16 (88.9)	4 (66.7)	20 (83.3)
Race			
White	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects

	Semaglutide	Placebo	Total
Number of subjects	18	6	24
Age (years)			
N	18	6	24
Mean (SD)	33.7 (5.4)	31.5 (8.0)	33.2 (6.1)
Median	31.7	27.7	31.1
Min ; Max	28 ; 47	26 ; 46	26 ; 47
Body weight (kg)			
N	18	6	24
Mean (SD)	71.8 (4.7)	71.2 (6.3)	71.7 (5.0)

Median	72.1	73.8	72.8
Min ; Max	58.9 ; 80.3	59.2 ; 76.9	58.9 ; 80.3
BMI (kg/m^2)			
N	18	6	24
Mean (SD)	22.2 (1.5)	22.9 (0.5)	22.4 (1.3)
Median	21.9	22.9	22.5
Min ; Max	19.8 ; 25.1	22.3 ; 23.8	19.8 ; 25.1

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index
Baseline information is defined as the measurement at the latest assessment before dosing
BMI is calculated based on baseline measurements of body weight and height.

有効性の結果：

薬物動態

定常状態での経口セマグルチドに関する PK の結果：

- すべての投与量（10、20 及び 40 mg）において、$AUC_{0–24h,sema,SS}$は、コーカシンアン被験者と比較して日本人被験者で統計的に有意に小さかった。人種間の比（日本人/コーカシアン）の推定値は、10 mg で 0.68（95%信頼区間[0.50; 0.92], p=0.0136）、20 mg で 0.61（95%信頼区間[0.45; 0.83], p=0.0020）、40 mg で 0.77（95%信頼区間[0.60; 0.99], p=0.0400）であった。すべての用量に共通の人種間の比の推定値は 0.71（95%信頼区間[0.56; 0.91], p=0.0069）であった。
- 10 mg 及び 20 mg において、$C_{max,sema,SS}$は、コーカシンアン被験者と比較して日本人被験者で統計的に有意に低かった。人種間の比（日本人/コーカシアン）の推定値は、10 mg で 0.71（95%信頼区間[0.52; 0.97], p=0.0313）、20 mg で 0.65（95%信頼区間[0.48; 0.89], p=0.0068）であった。40 mg においては、$C_{max,sema,SS}$について人種間で統計的な有意差は認められなかった〔人種間の比（日本人/コーカシアン）の推定値：0.79（95%信頼区間[0.61; 1.01], p=0.0640）であった。すべての用量に共通の人種間の比の推定値は 0.74（[95% CI: 0.59; 0.94], p=0.0147）であった。
- $AUC_{0–24h,sema,SS}$及び$C_{max,sema,SS}$に関する総変動は人種間で同様であった（各々、日本人被験者で 43.3%及び 44.0%、コーカシアン被験者で 38.3%及び 38.8%）。
- 定常状態において、セマグルチドの曝露量の用量増加に伴う増加は、日本人被験者及びコーカシアン被験者で同様にみられた。用量が 2 倍となった時の両人種に共通の効果の推定値は、$AUC_{0–24h,sema,SS}$で 1.78（95%信頼区間[1.63; 1.94], p=0.0088）及び$C_{max,sema,SS}$で 1.78（95%信頼区間[1.63; 1.95], p=0.0116）であった。
- $T_{max,sema,SS}$は人種間で同様であり、40 mg の日本人被験者では 2.00 時間であったことを除き、すべての投与量で中央値が 1.00 時間であった。
- 両人種において、$CL/F_{sema,SS}$は、経口セマグルチドの用量増加に伴い増加する傾向が認められ、すべての投与量においてコーカシアン被験者（幾何平均：4.40～6.40 L/h）と比較して日本人被験者（幾何平均：6.50～9.23 L/h）で全般的に大きかった。
- 両人種において、$C_{trough,sema,SS}$は、経口セマグルチドの用量増加に伴い増加し、すべての投与量においてコーカシアン被験者と比較して日本人被験者で低かった。
- V_{SS}/F_{sema}は、コーカシアン被験者（幾何平均：1512.12 L）と比較して日本人被験者（幾何平均：1903.17 L）で大きい傾向がみられた。
- 全般的に、$t_{½,sema,SS}$、$MRT_{sema,SS}$及び$R_{theor,sema,SS}$は、人種間で同様であった（$t_{½,sema,SS}$の幾何平均：日本人被験者で 161.11 時間、コーカシアン被験者で 174.07 時間）。

単回投与後の SNAC に関する PK の結論：

- 経口セマグルチドの単回投与後での$AUC_{0–24h,SNAC,SD}$、$C_{max,SNAC,SD}$、$t_{max,SNAC,SD}$及び$CL/F_{SNAC,SD}$は両人種で同様であった。

反復投与後の SNAC に関する PK の結論：

- Day 63 における$AUC_{0–24h,SNAC,SS}$は、コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で統計的に有意に小さかった。人種間の比（日本人/コーカシアン）の推定値は 0.81（95%信頼区間[0.68; 0.96], p=0.0163）であった。Day 35 及び 91 では、$AUC_{0–24h,SNAC,SS}$において人種間に統計的な有意差は認められなかった。人種間の比の推定値は、Day 35 で 0.84（95%信頼区間[0.71; 1.00], p=0.0544）、Day 91

で 0.87（95%信頼区間[0.73; 1.03], p=0.1120）であった。Day 35、61 及び 91 に共通の人種間の比の推定値は 0.84（95%信頼区間[0.72; 0.98], p=0.0308）であった。

- Day 63 の $C_{max,SNAC,SS}$ はコーカシアン被験者と比較して日本人被験者で統計的に有意に低かった。人種間の比（日本人/コーカシアン）の推定値は、0.59（95%信頼区間[0.39; 0.88], p=0.0104）であった。Day 35 及び 91 では、$C_{max,SNAC,SS}$ において人種間に統計的な有意差は認められなかった。人種間の比の推定値は、Day 35 で 0.90（95%信頼区間[0.60; 1.35], p=0.5984）、Day 91 で 0.68（95%信頼区間[0.45; 1.02], p=0.0613）であった。Day 35、61 及び 91 に共通の人種間の比の推定値は 0.71（95%信頼区間[0.53; 0.95], p=0.0233）であった。
- $T_{max,SNAC,SS}$ は人種間で同様であり、日本人被験者での中央値の範囲は 0.333～0.667 時間、コーカシアン被験者での中央値は 0.667 時間であった。
- 各人種における $CL/F_{SNAC,SS}$ は Day 35、63、91 を通して同様であり、コーカシアン被験者（幾何平均：196.82～205.10 L/h）と比較して、日本人被験者（幾何平均：223.82～254.22 L/h）で大きかった。
- 両人種における Day 35、63、91 の $C_{trough,SNAC,SS}$ の中央値はいずれも 0（ゼロ）であった。
- $MRT_{SNAC,SS}$ に人種間で大きな違いはみられなかった。
- V_{SS}/F_{SNAC} は、コーカシアン被験者（幾何平均：353.73 L）と比較して日本人被験者（幾何平均：457.60 L）で大きい傾向がみられた。
- $R_{acc,SNAC,SS}$ は両人種で同様であり、その幾何平均は日本人被験者で 1.273、コーカシアン被験者で 1.365 であった。
- いずれの人種においても SNAC の蓄積は示唆されなかった。

薬力学的作用

- 両人種において、投与後 91 日の体重減少は、プラセボと比較して経口セマグルチドで統計的に有意に大きかった。差〔経口セマグルチド−プラセボ〕の推定値は、日本人被験者で−3.83 kg（95%信頼区間[−6.46; −1.20], p=0.0053）、コーカシアン被験者で−6.37 kg（95%信頼区間[−8.81; −3.93], p<0.0001）であった。体重の変化量について、人種間で統計的な有意差はみられなかった。
- 両人種において、投与後 91 日の空腹時血糖値の低下量は、プラセボと比較して経口セマグルチドで統計的に有意に大きかった。差〔経口セマグルチド−プラセボ〕の推定値は、日本人被験者で−0.23 mmol/L（95%信頼区間[−0.46; −0.01], p=0.0411）、コーカシアン被験者で−0.34 mmol/L（95%信頼区間[−0.54; −0.13], p=0.0020）であった。これらの空腹時血糖値の低下は臨床的に意義のあるものとは考えられなかった。空腹時血糖値の変化量について、人種間で統計的な有意差はみられなかった。
- 両人種において、投与後91日の空腹時のC-ペプチド、インスリン、グルカゴンの変化率に関して、経口セマグルチドとプラセボの間に統計的な有意差は認められなかった。また、これらのパラメータのベースラインからの変化率について、人種間に統計的な有意差は認められなかった。

安全性の結果：

治験薬投与下で発現した有害事象

- 経口セマグルチドを投与した被験者では、有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の発現件数は、コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で少なかった。経口セマグルチドを投与した日本人被験者の 18 例中 8 例（44.4%）で 16 件、プラセボを投与した日本人被験者の 6 例中 1 例（16.7%）で 1 件の有害事象が報告された。また、経口セマグルチドを投与したコーカシアン被験者の 18 例中 11 例（61.1%）で 39 件、プラセボを投与したコーカシアン被験者の 6 例中 1 例（16.7%）で 1 件の有害事象が報告された。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。試験終了時では、これらの有害事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった。
- 本試験中に死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）もしくは予期せぬ重篤な有害事象の疑い（SUSAR）は発現しなかった。
- 両人種において、最も高頻度に報告された有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」に含まれていた。最も高頻度に報告された基本語は「悪心」、「下痢」及び「嘔吐」であった。
- 胃腸障害の有害事象は経口セマグルチドでのみ報告され、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の

割合及びその発現件数は、コーカシアン被験者（55.6%、26 件）と比較して日本人被験者（33.3%、10 件）で少なかった。これらの胃腸障害の有害事象は、いずれも治験責任医師によって治験薬と因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。多くの胃腸障害の有害事象の重症度は軽度であった。

- 経口セマグルチドを投与した 1 例コーカシアンでは、「リパーゼ増加」及び「アミラーゼ増加」の 2 件の有害事象が報告されたため、Day 69 に本試験を中止した。

臨床検査の評価

- 投与期間中、いずれの人種でも経口セマグルチドを投与した被験者でリパーゼ及びアミラーゼの平均値が増加したが、プラセボを投与した被験者では明らかな変化はみられなかった。
- 試験期間を通して、その他の臨床検査値に大きな変化はなかった。

抗体

- 試験期間中、セマグルチドに対する抗体が認められた被験者はいなかった。

バイタルサイン、身体所見及び心電図

- 両人種において、経口セマグルチドを投与した被験者でベースラインから試験終了時にかけて脈拍数（平均）の増加が認められた（日本人被験者で 18.4 拍/分、コーカシアン被験者で 16.6 拍/分）が、プラセボを投与した被験者では増加を認められなかった（日本人被験者で−7.0 拍/分、コーカシアン被験者で 0.4 拍/分）。しかしながら、バイタルサインの異常所見は認められず、また、試験期間中に脈拍に関連した有害事象も報告されなかった。
- 両人種において、収縮期血圧の変化について、プラセボを投与した被験者と比較して経口セマグルチドを投与した被験者で明らかな違いは認められなかった。試験期間中、拡張期血圧や体温、身体所見及び心電図に明らかな変化はみられなかった。

低血糖

- 試験期間中に低血糖は報告されなかった。

結論：

- 定常状態での経口セマグルチドの曝露量（$AUC_{0-24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$）は、コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で小さかった。
- 単回投与後の SNAC の曝露量（$AUC_{0-24h,SNAC,SD}$ 及び $C_{max,SNAC,SD}$）は、日本人被験者とコーカシアン被験者で同様であった。
- 反復投与後の SNAC の曝露量（$AUC_{0-24h,SNAC,SS}$ 及び $C_{max,SNAC,SS}$）は、コーカシアン被験者と比較して日本人被験者で小さかった。
- 経口セマグルチドにより、日本人被験者及びコーカシアン被験者の両方で有意な体重減少が認められた。
- 日本人及びコーカシアン健康男性被験者において、40 mgまでの経口セマグルチドの13週間1日1回投与は安全性に問題はなく、忍容性は良好であり、安全性に問題となるような新たな所見は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013）、GCP に関する ICH ガイドライン（Step 4 version、1996 年 5 月 1 日）を遵守して実施された。

2.7.6.1.2 有害事象

表2.7.6.1.2-1 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

	Semaglutide (Japanese) N (%) E	Placebo (Japanese) N (%) E	Semaglutide (Caucasian) N (%) E	Placebo (Caucasian) N (%) E
Number of subjects	18	6	18	6
Events	8 (44.4) 16	1 (16.7) 1	11 (61.1) 39	1 (16.7) 1
胃腸障害	6 (33.3) 10	0 (0.0) 0	10 (55.6) 26	0 (0.0) 0
悪心	4 (22.2) 4	0 (0.0) 0	7 (38.9) 8	0 (0.0) 0
下痢	2 (11.1) 3	0 (0.0) 0	5 (27.8) 7	0 (0.0) 0
嘔吐	2 (11.1) 2	0 (0.0) 0	2 (11.1) 4	0 (0.0) 0
消化不良	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 3	0 (0.0) 0
便秘	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 3	0 (0.0) 0
腹痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0
腹部不快感	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
代謝および栄養障害	2 (11.1) 2	0 (0.0) 0	4 (22.2) 4	0 (0.0) 0
食欲減退	2 (11.1) 2	0 (0.0) 0	4 (22.2) 4	0 (0.0) 0
神経系障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (11.1) 6	0 (0.0) 0
頭痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (11.1) 6	0 (0.0) 0
臨床検査	1 (5.6) 3	0 (0.0) 0	1 (5.6) 3	0 (0.0) 0
リパーゼ増加	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 2	0 (0.0) 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
アミラーゼ増加	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
感染症および寄生虫症	1 (5.6) 1	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
咽頭炎	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
気管支炎	0 (0.0) 0	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (16.7) 1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

	Semaglutide (Japanese) N (%) E	Placebo (Japanese) N (%) E	Semaglutide (Caucasian) N (%) E	Placebo (Caucasian) N (%) E
脱毛症	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (16.7) 1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.1.2-2　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

There is no data for this table

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:18:02 - t_ae_soc_sum_4140.sas/t_sae_te_sum_4140.txt

表2.7.6.1.2-3　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

	Semaglutide (Japanese) N	(%)	E	Placebo (Japanese) N	(%)	E	Semaglutide (Caucasian) N	(%)	E	Placebo (Caucasian) N	(%)	E
Number of subjects	18			6			18			6		
Events	7	(38.9)	12	0	(0.0)	0	11	(61.1)	39	0	(0.0)	0
胃腸障害	6	(33.3)	10	0	(0.0)	0	10	(55.6)	26	0	(0.0)	0
悪心	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0	7	(38.9)	8	0	(0.0)	0
下痢	2	(11.1)	3	0	(0.0)	0	5	(27.8)	7	0	(0.0)	0
嘔吐	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0	2	(11.1)	4	0	(0.0)	0
消化不良	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
便秘	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
腹痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
腹部不快感	1	(5.6)	1	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	2	(11.1)	6	0	(0.0)	0
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(11.1)	6	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0
食欲減退	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	2	0	(0.0)	0
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(s) assessment.

表2.7.6.1.2-4　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団

There is no data for this table

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:18:03 - t_ae_soc_sum_4140.sas/t_ae_te_severe_sum_4140.txt

表2.7.6.1.2-5　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団

	Semaglutide (Japanese) N (%) E	Placebo (Japanese) N (%) E	Semaglutide (Caucasian) N (%) E	Placebo (Caucasian) N (%) E
Number of subjects	18	6	18	6
Events	1 (5.6) 1	1 (16.7) 1	3 (16.7) 5	0 (0.0) 0
感染症および寄生虫症	1 (5.6) 1	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
咽頭炎	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
気管支炎	0 (0.0) 0	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
神経系障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (11.1) 2	0 (0.0) 0
頭痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (11.1) 2	0 (0.0) 0
胃腸障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 2	0 (0.0) 0
悪心	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0
嘔吐	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0
代謝および栄養障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0
食欲減退	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.1.2-6　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団

	Semaglutide (Japanese) N	(%)	E	Placebo (Japanese) N	(%)	E	Semaglutide (Caucasian) N	(%)	E	Placebo (Caucasian) N	(%)	E
Number of subjects	18			6			18			6		
Events	8	(44.4)	15	0	(0.0)	0	11	(61.1)	34	1	(16.7)	1
胃腸障害	6	(33.3)	10	0	(0.0)	0	9	(50.0)	24	0	(0.0)	0
悪心	4	(22.2)	4	0	(0.0)	0	6	(33.3)	7	0	(0.0)	0
下痢	2	(11.1)	3	0	(0.0)	0	5	(27.8)	7	0	(0.0)	0
嘔吐	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
消化不良	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
便秘	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
腹痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
腹部不快感	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	0	(0.0)	0
食欲減退	2	(11.1)	2	0	(0.0)	0	3	(16.7)	3	0	(0.0)	0
臨床検査	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	2	0	(0.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(5.6)	1	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	1	(5.6)	4	0	(0.0)	0
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(5.6)	4	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1
脱毛症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.1.2-7　投与の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団

Subject ID Race group Treatment Age/Sex/BMI	AE no.	Diag (Y/N) Link	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset time/ Withdrawn date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity	MESI/ (Y/N)	Relation/ Action	Related to a technical complaint(Y/N)
101649 Caucasian Semaglutide 37/M/23.1	3	N	臨床検査/ リパーゼ増加/ Lipase increased	05OCT2014/ 14OCT2014/ RECOVERED/RESOLVED	64/ 6	MILD	N	POSSIBLE/ DRUG WITHDRAWN	N
	4	N	臨床検査/ アミラーゼ増加/ Amylase increased	05OCT2014/ 14OCT2014/ RECOVERED/RESOLVED	64/ 6	MILD	N	POSSIBLE/ DRUG WITHDRAWN	N

Age (years), BMI: Body mass index (kg/m^2), AE: Adverse event, No.: Number
Diag: Is the episode a diagnosis that covers previous signs/symptoms, Y: Yes, N: No, Link: Link to symptom
MESI: Medical event of special interest, M: Male
Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

2.7.6.2 NN9924-4247

2.7.6.2.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
成分名： Sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate（SNAC）及びモキシフロキサシン	
試験番号： NN9924-4247	
Trial Registration ID-number： NCT02911870	UTN：U1111-1170-7054 EudraCT number：2015-002418-54
治験の標題： 健康男性被験者を対象とした、SNAC の心再分極に及ぼす影響の評価（QTc 試験）	
治験責任医師名： 本試験では以下の 1 名の治験責任医師を指名し、当該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）」に任命された。 [redacted] Germany	
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で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2016 年 9 月 23 日～2017 年 5 月 11 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2017 年 7 月 5 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2017 年 12 月 13 日	
目的： Part A の目的（用量設定） *主要目的* • 臨床用量を超える 3 用量の SNAC の安全性及び忍容性を評価する *副次的目的* • 臨床用量を超える 3 用量の SNAC 投与後の SNAC 及び SNAC 代謝物の薬物動態特性を検討する Part B の目的（QTc 評価） *主要目的* • プラセボと比較して、SNAC による許容できない QTc 間隔延長がないことを確認する *副次的目的* • 血漿中 SNAC 濃度と QTc 間隔延長の曝露量-反応関係を評価する • SNAC 及びプラセボの QT/QTc 以外の心電図関連パラメータに対する影響を比較する • SNAC 及び SNAC 代謝物の薬物動態特性を評価する	

- SNAC の安全性及び忍容性を評価する

治験方法：

Part A は、1 施設、単回投与、無作為割り付け、部分盲検、プラセボ対照、逐次コホート試験であった。臨床用量を超える用量の SNAC を単回投与し、投与後 12 時間にわたる SNAC 及び 5 つの SNAC 代謝物の薬物動態を評価した。投与した SNAC の用量は、1.2、2.4、又は 3.6 g であった。各被験者の Part A の期間（スクリーニングから事後調査まで）は 10～39 日間であった。Part B で使用した用量（3.6 g）は、part A の安全性及び忍容性データに基づいて選択した。

Part B は、1 施設、単回投与、無作為割り付け、部分盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であった。2 つの実薬投与期間（3.6 g の SNAC 及び 400 mg のモキシフロキサシン）、ならびに 2 つのプラセボ投与期間を設けた。治験薬投与後、12 時間の心電図記録を実施した。QT 間隔測定法の分析感度を評価するため、モキシフロキサシンを陽性対照として用いた。各被験者の part B の期間（スクリーニングから事後調査まで）は 31～85 日間であった。

計画及び解析された被験者数：

Part A では計 36 例〔各用量 12 例（このうち 2 例はプラセボ）〕を無作為に割り付ける計画とした。計 95 例がスクリーニングを受けた。このうち 36 例が無作為割り付けされて治験薬の投与を受け、全例が Part A を完了した。

Part B では計 48 例を無作為に割り付ける計画とした。計 82 例がスクリーニングを受けた。このうち 48 例が無作為割り付けされて治験薬の投与を受け、46 例が Part B を完了した。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 同意取得時点にて：18 歳以上、55 歳以下の男性
- BMI（kg/m^2）：18.5 以上、28.0 以下
- 既往歴、身体所見、スクリーニング時のバイタルサイン及び臨床検査結果に基づき、全体的に健康と判断される被験者（治験責任医師の判断による）
- スクリーニング時の心電図が正常又は臨床的に問題とならないと考えられる軽度の異常所見（治験責任医師の判断による）

主な除外基準：

- 喫煙者（1 週 5 本以上又は同等量を喫煙する被験者と定義）、もしくは 1 週 5 本未満又は同等量を喫煙し、投与前 48 時間以内及び入院期間中に喫煙及びニコチン置換製品の使用を自らの意思で控えることができない被験者
- 過去 1 ヵ月以内に 25 mL を超える量を採血した、又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に 400 mL を超える量の血液又は血漿を献血した被験者
- スクリーニング時に坐位にて 5 分以上安静にした後の収縮期血圧が 90～139 mmHg の範囲外又は拡張期血圧が 50～89 mmHg の範囲外である被験者
- 治験薬の吸収に影響を与える可能性がある胃の大手術歴（胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス手術）のある被験者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

IMP	Dose	Batch Number	Expiry Date
SNAC 300 mg tablet	300 mg	F2RD009	17-Feb-2018
Placebo tablet	N/A	F2RD008	17-Feb-2018
Moxifloxacin film-coated tablet	400 mg	BXA68XG	30-Apr-2020

Notes: All IMPs were tablets for oral dosing.

Abbreviations: IMP: investigational medical product; SNAC: sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]

caprylate/salcaprozate sodium.

投与期間：

Part A では、被験者は SNAC の単回投与を受けた。
Part B では、被験者は SNAC の単回投与、モキシフロキサシンの単回投与及びプラセボの 2 回投与を受けた。

評価基準：心電図及び薬物動態

Part B の co-primary エンドポイント：

- SNAC 投与後 10、20、30、40、50 分、及び 1、1.5、2、2.5、3、4、5、8、12 時間における Fridericia 補正法で補正した QT 間隔（QTcF）

心電図に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- SNAC 投与後 10、20、30、40、50 分、及び 1、1.5、2、2.5、3、4、5、8、12 時間における試験対象集団のデータ（個々の被験者のデータ）に基づき補正した QT 間隔（QTcP）
- 心拍数、PR 間隔、QRS 複合時間及び未補正 QT 間隔（SNAC 投与後 10、20、30、40、50 分、及び 1、1.5、2、2.5、3、4、5、8、12 時間における心電図記録に基づく）
- T 波及び U 波異常の発現の有無（SNAC 投与後 10 分～12 時間のすべての測定時点における心電図記録に基づく）
- QTc 間隔の絶対値の延長（QTc 間隔>450 ms、QTc 間隔>480 ms、及び QTc 間隔>500 ms）の発現の有無（SNAC 投与後 10 分～12 時間のすべての測定時点における心電図記録に基づく）
- 心拍数>100 bpm、PR>200 ms 及び QRS>110 ms の発現の有無（SNAC 投与後 10 分～12 時間のすべての測定時点における心電図記録に基づく）
- ベースラインからの 30 ms を超える QTc 間隔延長及びベースラインからの 60 ms を超える QTc 間隔延長の発現の有無（SNAC 投与後 10 分～12 時間のすべての測定時点における心電図記録に基づく）

Part A 及び B における薬物動態のエンドポイント：

- $AUC_{0-12h,SNAC,SD}$：SNAC 単回投与後 0～12 時間における SNAC の血漿中濃度-時間曲線下面積
- $C_{max,SNAC,SD}$：SNAC 単回投与後 0～12 時間における SNAC の最高血漿中濃度
- $t_{max,SNAC,SD}$：SNAC 投与後 0～12 時間における SNAC の最高血漿中濃度到達時間
- $t_{½,SNAC, SD}$：SNAC の終末相の消失半減期

Part A 及び B において、SNAC 代謝物（E494、E506、E1245、E1246、E1247）に関する以下のエンドポイントを算出した（例として以下に E494 を示す）：

- $AUC_{0-12h,E494,SD}$：SNAC 投与後 0～12 時間における E494 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,E494,SD}$：SNAC 投与後 0～12 時間における E494 の最高血漿中濃度
- $t_{max,E494,SD}$：SNAC 投与後 0～12 時間における E494 の最高血漿中濃度の到達時間
- $t_{½,E494, SD}$：E494 の終末相の消失半減期

評価基準：安全性

Part A のプライマリーエンドポイント：

- 初回投与（Day 1）から事後調査（Day 8～11）までの SNAC 投与下で発現した有害事象の件数

Part A における安全性及び忍容性を評価するための補足的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（Day 1）までのバイタルサイン及び安全性に関する臨床検査項目の変化

- スクリーニングから事後調査（Day 8～11）までの身体所見及び心電図（全体的な評価）の変化

Part B における安全性及び忍容性を評価するための補足的セカンダリーエンドポイント：

- SNAC の初回投与（Day 1）から事後調査（Day 29～57）までの治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- バイタルサイン及び安全性の臨床検査項目のベースライン（Day -1）から投与終了時（Day 1）までの変化
- 身体所見及び心電図（全体的な評価）のベースライン（Day -1）から投与終了時（Day 1）までの変化

統計手法：

検出力の算出

Part A の被験者数は各用量 12 例（プラセボを投与する 2 例を含む）とした。この被験者数は、臨床用量を超える 3 用量の SNAC の安全性及び忍容性の適切な評価を行うため、及び part B で使用する用量を選択するためのエビデンスを得るために十分であると考えられた。

Part B の被験者数は、ベースラインで調整した QTcF の時間を一致させた製剤間差（SNAC-プラセボ）が 14 時点のすべての比較において 10 ms 未満であることを有意水準 5%の片側検定を用いて示すための検出力が 90%になるよう算出された。

症例数の設定では、ベースラインで調整した QTcF の異なる投与期の間の相関係数を 0.2 と仮定した。同一投与期の QTcF 測定値は、14 時点のうちのいずれの 2 つの測定値の間でも、同じ係数で相関すると仮定した。また、2 つのプラセボ投与期も考慮に入れた。

SNAC の QT 間隔延長作用が小さい場合に検出力が不足することを防ぐため、SNAC には 14 時点において (1 2 3 3 4 4 3 3 3 2 2 2 1 1) ms の QTcF 延長作用があるものと仮定した。さらに、標準偏差を 10 ms 及び同一投与期における相関係数を 0.5 と仮定して、SNAC がプラセボと比べて 10 ms 以上の QTcF 延長を引き起こさないことを 90%以上の検出力で検証するためには、計 41 例が必要であった。これは、本試験 Part B の主要目的を評価するには十分と考えられた。

中止・脱落率を最大 10%と仮定した場合、少なくとも 46 例が無作為割り付けされる必要があった。4 つの投与順序に割り付ける被験者数を同じにするためには、48 例が無作為割付けされる必要があった。

治験薬投与 2、3、4 時間後における 3 つの QTcF エンドポイントのいずれかにおいて、モキシフロキサシンとプラセボの製剤間の差が 5 ms を超えていることが示された場合、ICH E14 に従い、本試験の分析感度が確立されるとした。これは、片側有意水準 5/3%の 3 回の検定、すなわち、検定全体での片側有意水準を 5%とし、多重検定の Bonferroni 補正を用いて検討した。

モキシフロキサシンのベースラインで調整した QTcF の同一投与期における相関係数を 0.6、標準偏差が 10 ms、ならびに投与 2、3、及び 4 時間後の真の効果がそれぞれ 9 ms、10 ms、及び 9 ms と仮定し、48 例中 43 例が本試験を完了した場合、本試験の分析感度を確立するための統計的検出力は 89%となる。これは本試験に十分な検出力であると考えられた。以上より、48 例の被験者を無作為に割り付ける計画とした。中止・脱落率を最大 10%と仮定すると、少なくとも 43 例の被験者が本試験を完了すると考えられ、それによって本試験の part B の主要目的を確認するための検出力は 92%となり、本治験の分析感度を確立するための検出率は 89%となる。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAS）－治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- 最大の解析対象集団（FAS）－治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。例外的な場合には被験者を除外することが可能であった。その場合、除外する正当な理由を示して文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

エンドポイントに関して実施した統計解析

Co-primary エンドポイントである QTcF は、共分散分析モデルを用いて 14 時点の値を個別に解析した。被験者、投与期、及び製剤を固定効果、各投与期のベースラインの QTcF を共変量、14 時点の QTcF を従属変数とする共分散分析モデルを用いた。SNAC 及びプラセボ投与後に得られたデータのみを part B の主要目的の解析を行うこれらのモデルに含め、モキシフロキサシンのデータが主要解析の標準誤差に影響を与えることがないようにした。

上記のモデルに基づき、ベースラインで調整した QTcF の時間を一致させた製剤間差（SNAC－プラセボ）を、治験薬投与後の 14 時点それぞれについて推定し、両側 90%信頼区間及び差の平均が 10 ms 以上であるかを調べる片側検定の p 値とともに示した。

計画された統計解析の変更

計画された統計解析に対する変更は行わなかった。

被験者背景：

被験者はすべて、非ヒスパニック／非ラテン系の男性であった。大部分の被験者は白人であり、年齢の平均は part A 及び B でそれぞれ 40 歳及び 35 歳であった。

心電図及び薬物動態の結果：

Part A の薬物動態に関する結論

SNAC

SNAC の臨床用量を超える 3 用量（1.2、2.4、3.6 g）について検討した。投与後 12 時間にわたり薬物動態評価のための検体を採取した。

- $AUC_{0\text{-}12h,SNAC,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い大きくなり、用量比例性を示した。2^{β} の推定値は 2.12（95%信頼区間[1.80; 2.50]）であった。
- $C_{max,SNAC,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い高くなったが、用量比例性を下回る増加であった。2^{β} の推定値は 1.46（95%信頼区間[1.07; 2.00]）であった。
- $t_{max,SNAC,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い大きくなる傾向がみられた。中央値は約 25 分～1.5 時間の範囲であった。
- $t_{½,SNAC,SD}$ は SNAC の 3 用量間で同様であり、検討したすべての用量で幾何平均は 1.9 時間であった。

SNAC 代謝物

5 つの SNAC 代謝物である E494、E506、E1245、E1246 及び E1247 を投与後 12 時間にわたり測定した。

- $AUC_{0\text{-}12h,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い大きくなり、E494 を除き（用量比例性を下回る増加）、すべての代謝物が用量比例性を示した。
- $C_{max,SD}$ は、すべての SNAC 代謝物について SNAC の用量増加に伴い高くなった。この増加は E494、

E1245 及び E1246 については用量比例性を示したが、E506 及び E1247 は用量比例性を下回る増加であった。

- $t_{max,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い大きくなる傾向がみられた。
- $t_{½,SD}$ は、すべての SNAC 代謝物について SNAC の 3 用量で同様であった。

Part B の心電図に関する結論：

3.6 g の SNAC の投与後 12 時間にわたり心電図を記録した。

- 3.6 g の SNAC の単回投与による認容できない QTcF の延長は認められなかった。
  - ➢ ベースラインで調整した QTcF について、製剤間差（SNAC－プラセボ）の推定値の両側 90% 信頼区間の上限値は 0～2.3 ms の範囲であった。
  - ➢ 各被験者の $t_{max,SNAC,SD}$ における QTcF の解析結果により、主要解析の結論が裏付けられた。
  - ➢ SNAC 濃度と QTcF 延長に曝露量-反応関係は認められなかった。
- モキシフロキサシン投与の結果から、本試験の分析感度が確認された。
- QTcP について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 心拍数、PR 間隔、QRS 複合時間又は未補正 QT 間隔に臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 心電図異常値及び外れ値の所見は少なく、SNAC 投与期間及びプラセボ投与期間で同様であった。
  - ➢ U 波の波形異常は認められず、少数の T 波異常も臨床的に意義のある異常とはみなされなかった。
  - ➢ QTc 間隔が>450 ms、>480 ms 又は>500 ms と定義される QTc 間隔の外れ値は認められなかった。
  - ➢ 心拍数の外れ値は認められなかった。PR 間隔及び QRS 複合の外れ値の所見は少なく、かつ製剤間で同様であった。
  - ➢ QTc 間隔のベースラインからの変化量が>30 ms 又は>60 ms であった被験者はみられなかった。

Part B の薬物動態に関する結論

SNAC

被験者に 3.6 g の SNAC を投与し、投与後 12 時間にわたり薬物動態評価のための検体を採取した。

- $AUC_{0\text{-}12h,SNAC,SD}$ の幾何平均（CV%）は 14,440 (37.0%) ng*h/mL であった。
- $C_{max,SNAC,SD}$ の幾何平均（CV%）は 10,060 (75.0%) ng/mL であった。
- $t_{max,SNAC,SD}$ の中央値は 0.63 時間であり、0.18～1.53 時間の範囲であった。
- $t_{½,SNAC,SD}$ の幾何平均（CV%）は 2.1（33.5%）時間であった。

SNAC 代謝物

5 つの SNAC の代謝物である E494、E506、E1245、E1246 及び E1247 を投与後 12 時間にわたり測定した。

- 5 つの SNAC 代謝物の $AUC_{0\text{-}12h,SD}$ の幾何平均は、3,450～337,742 ng*h/mL の範囲であった。
- 5 つの SNAC 代謝物の $C_{max,SD}$ の幾何平均は、2,135～52,784 ng/mL の範囲であった。
- 5 つの SNAC 代謝物の $t_{max,SD}$ の中央値は 1.03～4.03 時間であった。
- 5 つの SNAC 代謝物の $t_{½,SD}$ の幾何平均は、2.6～4.0 時間であった。

安全性の結果：

Part A の安全性に関する結論

有害事象

- Part A では、36 例中 7 例（19.4%）で 13 件の有害事象が報告された。SNAC に明らかな用量関係又はプラセボとの差は認められなかった。
- 大部分の有害事象の重症度は軽度（13 件中 9 件）であった。その他の事象は中等度であり、重度の事象は認められなかった。
- 死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

安全性に関する臨床検査結果

- いずれの臨床検査項目についても、臨床的に問題となる平均値の変化はみられなかった。
- いずれの臨床検査項目についても、臨床的に問題となる外れ値はみられなかった。
- 動脈血ガスパラメータ及び乳酸値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- バイタルサイン、心電図の全体的な評価、身体所見又は身体計測値について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

Part B の安全性に関する結論

有害事象

- Part B では、4 投与期全体で、48 例中 22 例（45.8%）で計 41 件の有害事象が報告された。有害事象の発現頻度は、プラセボ投与期〔48 例中 7 例（14.6%）及び 47 例中 4 例（8.5%）〕と比較して SNAC 投与期〔46 例中 12 例（26.1%）〕で高い傾向がみられた。
- 大部分の有害事象の重症度は軽度（34/41 件）であった。その他の事象は中等度であり、重度の事象は認められなかった。
- SNAC 投与期に報告された大部分の有害事象は、胃腸障害又は神経系障害に関連した有害事象であった。
- 死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。試験の中止に至った有害事象が 1 件認められた。

臨床検査

- 臨床検査項目のいずれについても、臨床的に問題となる平均値の変化はみられなかった。
- いずれの臨床検査項目についても、臨床的に問題となる外れ値はみられなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- バイタルサイン、心電図の全体的な評価、身体所見又は身体計測値について、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

結論：

- SNAC 投与による容認できない QTcF の延長は認められず、本 QT/QTc 試験の結果は陰性であった。
- SNAC 濃度と QTcF 延長に曝露量-反応関係はみられなかった。
- QTcP、心拍数、PR 間隔、QRS 複合時間又は未補正 QT 間隔について、SNAC とプラセボの間に問題となる違いはみられなかった。
- $AUC_{0\text{-}12h,SNAC,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い大きくなり、用量比例性を示した。
- $C_{max,SNAC,SD}$ は、SNAC の用量増加に伴い高くなったが、用量比例性を下回る増加であった。
- 検討した 5 つの SNAC 代謝物のすべてについて、3.6 g の SNAC 投与後の $t_{max,SD}$ は 5 時間以内であり、$t_{½,SD}$ の幾何平均は 2.6～4.0 時間の範囲であった。
- SNAC 投与による安全性又は忍容性の懸念は認められなかった。

本治験は、ヘルシンキ宣言（1996 年）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び FDA 21 CFR

312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.2.2 有害事象

表2.7.6.2.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part A - 安全性解析対象集団

	SNAC 1.2 g			SNAC 2.4 g			SNAC 3.6 g			Placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	10			10			10			6			36		
Events	2	(20.0)	2	1	(10.0)	3	2	(20.0)	4	2	(33.3)	4	7	(19.4)	13
胃腸障害	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	2	(33.3)	3	4	(11.1)	5
悪心	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
下痢	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
嘔吐	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
神経系障害	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(5.6)	2
錯感覚	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
頭痛	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
鼻炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
耳鳴	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
筋断裂	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
心臓障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
動悸	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
多汗症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

表2.7.6.2.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part A - 安全性解析対象集団

There are no data for this output

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:18:13 - t_ae_soc_sum_4247a/t_sae_te_sum_A_4247a.txt

表2.7.6.2.2-3　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） - part A - 安全性解析対象集団

	SNAC 1.2 g			SNAC 2.4 g			SNAC 3.6 g			Placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	10			10			10			6			36		
Events	1	(10.0)	1	1	(10.0)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(5.6)	3
胃腸障害	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(5.6)	2
悪心	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
下痢	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
頭痛	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

表2.7.6.2.2-4　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団 - part A - 安全性解析対象集団

There are no data for this output

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:18:15 - t_ae_soc_sum_4247a/t_ae_te_severe_sum_A_4247a.txt

表2.7.6.2.2-5　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part A - 安全性解析対象集団

	SNAC 1.2 g			SNAC 2.4 g			SNAC 3.6 g			Placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	10			10			10			6			36		
Events	0	(0.0)	0	1	(10.0)	2	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	2	(5.6)	4
胃腸障害	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
悪心	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
筋断裂	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
頭痛	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

表2.7.6.2.2-6　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part A - 安全性解析対象集団

	SNAC 1.2 g			SNAC 2.4 g			SNAC 3.6 g			Placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	10			10			10			6			36		
Events	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1	2	(20.0)	4	2	(33.3)	2	7	(19.4)	9
胃腸障害	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2	3	(8.3)	3
下痢	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
嘔吐	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
鼻炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
耳鳴	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
心臓障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
動悸	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
神経系障害	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
錯感覚	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
多汗症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(10.0)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

表2.7.6.2.2-7　投与の中止に至った有害事象 - 安全性解析対象集団 - part A - 安全性解析対象集団

There are no data for this output

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:17:32 - l_teae_4247a/l_teae_withdrawal_A_4247a.txt

表2.7.6.2.2-8　有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part B - 安全性解析対象集団

	SNAC			Placebo 1			Placebo 2			Moxifloxacin			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	46			48			47			47			48		
Events	12	(26.1)	19	7	(14.6)	8	4	(8.5)	7	6	(12.8)	7	22	(45.8)	41
胃腸障害	7	(15.2)	10	0	(0.0)	0	1	(2.1)	2	2	(4.3)	2	10	(20.8)	14
悪心	5	(10.9)	5	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1	7	(14.6)	7
下痢	3	(6.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	4	(8.3)	4
嘔吐	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2
腹痛	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
神経系障害	6	(13.0)	6	2	(4.2)	3	1	(2.1)	1	2	(4.3)	2	10	(20.8)	12
頭痛	3	(6.5)	3	2	(4.2)	3	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1	6	(12.5)	8
浮動性めまい	3	(6.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(6.3)	3
頭部不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1
感染症および寄生虫症	3	(6.5)	3	2	(4.2)	2	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1	7	(14.6)	7
鼻炎	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	3	(6.3)	3
上咽頭炎	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2
結膜炎	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
肛門膿瘍	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	3	(6.3)	3
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	3	(6.3)	3
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	2	(4.3)	2	2	(4.2)	2
疲労	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1
無力症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2
背部痛	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment-emergent - summary - safety analysis set - part B

	SNAC		Placebo 1		Placebo 2		Moxifloxacin		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
体温上昇	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.2.2-9　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part B - 安全性解析対象集団

There are no data for this output

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:18:24 - t_ae_soc_sum_4247b/t_sae_te_sum_B_4247b.txt

表2.7.6.2.2-10　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） - part B - 安全性解析対象集団

	SNAC		Placebo 1		Placebo 2		Moxifloxacin		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Number of subjects	46		48		47		47		48	
Events	8 (17.4)	10	2 (4.2)	2	0 (0.0)	0	5 (10.6)	5	14 (29.2)	17
胃腸障害	5 (10.9)	5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (4.3)	2	7 (14.6)	7
悪心	4 (8.7)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	5 (10.4)	5
下痢	1 (2.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	2 (4.2)	2
神経系障害	5 (10.9)	5	2 (4.2)	2	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	7 (14.6)	8
頭痛	2 (4.3)	2	2 (4.2)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (6.3)	4
浮動性めまい	3 (6.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (6.3)	3
頭部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1
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	2 (4.3)	2	2 (4.2)	2
疲労	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1
無力症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.2.2-11　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団 - part B - 安全性解析対象集団

There are no data for this output

nn9924/nn9924-exploratory/susot004_20190515_er
21MAY2019:11:18:26 - t_ae_soc_sum_4247b/t_ae_te_severe_sum_B_4247b.txt

表2.7.6.2.2-12　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part B - 安全性解析対象集団

	SNAC			Placebo 1			Placebo 2			Moxifloxacin			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	46			48			47			47			48		
Events	3	(6.5)	3	0	(0.0)	0	2	(4.3)	2	2	(4.3)	2	7	(14.6)	7
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	2	(4.3)	2	2	(4.2)	2
疲労	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1
無力症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.1)	1
感染症および寄生虫症	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	2	(4.2)	2
上咽頭炎	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
肛門膿瘍	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
胃腸障害	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
悪心	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
神経系障害	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
浮動性めまい	1	(2.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1
体温上昇	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.2.2-13　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - part B - 安全性解析対象集団

	SNAC		Placebo 1		Placebo 2		Moxifloxacin		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Number of subjects	46		48		47		47		48	
Events	10 (21.7)	16	7 (14.6)	8	4 (8.5)	5	4 (8.5)	5	19 (39.6)	34
胃腸障害	6 (13.0)	9	0 (0.0)	0	1 (2.1)	2	2 (4.3)	2	9 (18.8)	13
悪心	4 (8.7)	4	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1	6 (12.5)	6
下痢	3 (6.5)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	4 (8.3)	4
嘔吐	1 (2.2)	1	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	2 (4.2)	2
腹痛	1 (2.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1
神経系障害	5 (10.9)	5	2 (4.2)	3	1 (2.1)	1	2 (4.3)	2	9 (18.8)	11
頭痛	3 (6.5)	3	2 (4.2)	3	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1	6 (12.5)	8
浮動性めまい	2 (4.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (4.2)	2
頭部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	2	2 (4.2)	2	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	5 (10.4)	5
鼻炎	1 (2.2)	1	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	3 (6.3)	3
結膜炎	1 (2.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1
上咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	2 (4.2)	2	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	3 (6.3)	3
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0	2 (4.2)	2	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	3 (6.3)	3
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	2 (4.2)	2
背部痛	0 (0.0)	0	1 (2.1)	1	1 (2.1)	1	0 (0.0)	0	2 (4.2)	2

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表2.7.6.2.2-14　投与の中止に至った有害事象 - part B - 安全性解析対象集団

Subject ID Sequence Treatment Age/Sex/BMI	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset time/ Withdrawal date/ Outcome	Trial day/ Duration (days)	Severity	Relation/ Action	Related to a technical complaint (Y/N)	AE requiring additional data collection (Y/N)
101171 MPPS Placebo 28/M/19.4	3	感染症および寄生虫症/ 肛門膿瘍/ Abscess Perianal	17APR2017 10:00/ 22APR2017/ RECOVERED/RESOLVED	20/ 12	Moderate	Unlikely/ Drug Withdrawn	N	N

Age (years), BMI: Body mass index (kg/m^2), AE: Adverse event, No.: Number, Y: Yes, N: No, M: Male
Relationship to trial products is based on investigator(s)'s assessment.
In the sequence column S defines SNAC, M defines moxifloxacin and P defines placebo.

2.7.6.3 NN9535-3652

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 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： [redacted] Germany	
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/m^2）：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・ポワンツ、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 BXFP9F1）、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。プラセボので補正した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、$AUC_{0\text{-}168h,sema,SS}$、$AUC_{0\text{-}48h,sema,SS}$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（$AUC_{0\text{-}168h,sema,SS}$、$AUC_{0\text{-}48h,sema,SS}$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。

2.7.6.3.2 有害事象

表 2.7.6.3.2-1 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
頚部痛	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
靭帯損傷	1 (1.2)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1
靭帯捻挫	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
乳房腫瘤	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		placebo		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	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

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events

表 2.7.6.3.2-2　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 2.7.6.3.2-3　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			placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	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		placebo		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	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.

2.7.6.4 NN9924-3691

2.7.6.4.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01037582 www.clinicaltrials.gov	EudraCT number： 2009-012366-31
治験の標題： 健康男性被験者を対象とした、経口セマグルチドの安全性、忍容性及びバイオアベイラビリティの検討：健康男性被験者を対象とした、経口セマグルチド（吸収促進添加剤 SNAC 含有）の安全性、忍容性及びバイオアベイラビリティを検討する、2 つの part からなる、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回逐次投与試験	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted], UK	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2009 年 12 月 17 日～2010 年 5 月 7 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て、経口セマグルチドの安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： • 経口セマグルチドの単回投与後の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 • 経口セマグルチドの単回投与後の薬物動態を探索的に検討する。 • セマグルチド（皮下投与）の単回投与後と比較した経口セマグルチドの単回投与後の相対的バイオアベイラビリティを探索的に検討する。 • 経口セマグルチドの空腹時及び食後血清中グルコース濃度ならびに血清中インスリン濃度に対する薬力学的作用を推定する。	
治験方法： 本試験は、2 つの part からなる、無作為割り付け、二重盲検、1 施設、プラセボ対照、単回逐次投与試験であった。本試験は、健康男性被験者を対象とした、経口セマグルチド（吸収促進添加剤 sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate（SNAC）含有〕の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するために計画された。 Part 1 では、経口セマグルチドの 7 製剤〔セマグルチド 5 mg（SNAC 150 mg 含有）、セマグルチド 2、5 及び 10 mg（SNAC 300 mg 含有）、セマグルチド 15 mg（SNAC 450 mg 含有）、セマグルチド 10 及び 20 mg（SNAC 600 mg 含有）〕の安全性、忍容性及び血漿中曝露量を評価した。各用量の終了時、Novo Nordisk A/S trial Safety Group は、安全性、忍容性及びセマグルチド曝露量の評価に基づき、次の用量を決定した。Part 2 では、安全性、忍容性及びセマグルチドの血漿中曝露量に加えて、part 1 で検討した用量から選択された経口セマグルチドの 3 用量（2、5 及び 10 mg；SNAC 300 mg 含有）のバイオアベイラビリティを並行群、単回投与により探索的に検討した。 本試験では計 13 群の投与群が設定された：経口セマグルチド群が 7 群、セマグルチド 0.4 mg（皮下投与）群が 1 群、セマグルチド 0.1 mg（静脈内投与）群が 1 群、及びプラセボ（SNAC 150、300、450 及び 600 mg 含有）群が 4 群。 各投与群では 5 回来院を実施した：スクリーニング来院（来院 1）、8 日間入院での投与来院（来院 2）、	

2 回の薬物動態採血の来院（来院 3 及び 4）、ならびに事後調査来院（来院 5、薬物動態の最後の採血を含む）。観察期間（事後調査を含む）は約 3 週間であった。投与来院では、薬物動態プロファイルを評価するため、治験薬投与後に採血を定期的に行った。薬力学的作用評価の採血は、投与来院中、絶食後及び食事負荷試験後（投与から 5 時間後）に行われた。

計画及び解析された被験者数：

本試験のセカンダリーエンドポイント（経口セマグルチドのバイオアベイラビリティ）に基づき、part 2 における検出力を算出した。本計算により、静脈内投与群及び皮下投与群にそれぞれ 10 例、各経口投与群に少なくとも 24 例が必要であると算出された。Part 1 で投与を受けた 10 例の薬物動態プロファイルを part 2 の解析に用いたため、part 2 では 14 例の被験者がそれぞれの経口セマグルチド群に組み入れられ、対応するプラセボ群には 3 例が組み入れられた。

	Part 1 N (%)	**Part 2 (pooled)** N (%)	**Total** N (%)
Screened			389
Randomised	84 (100)	107* (100)	155 (100)
Exposed	84 (100)	107* (100)	155 (100)
Withdrawals	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Administrative Reason	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Ineffective Therapy	0	0	0
Non-Compliance with Protocol	0	0	0
Unknown	0	0	0
Other	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Completed Trial	84 (100)	106 (99.1)	154 (99.4)
Full Analysis Set	84 (100)	107 (100)	155 (100)
Safety Analysis Set	84 (100)	107 (100)	155 (100)

Part 1: semaglutide 5 mg + SNAC 150 mg, placebo + SNAC 150 mg, semaglutide 15 mg + SNAC 450 mg, placebo + SNAC 450 mg, semaglutide 10 mg + SNAC 600 mg, semaglutide 20 mg + SNAC 600 mg, placebo + SNAC 600 mg, semaglutide 2 mg + SNAC 300 mg, semaglutide 5 mg + SNAC 300 mg, semaglutide 10 mg + SNAC 300 mg and placebo + SNAC 300 mg
Part 2 (pooled): semaglutide 2 mg + SNAC 300 mg, semaglutide 5 mg + SNAC 300 mg, semaglutide 10 mg + SNAC 300 mg, placebo + SNAC 300 mg, semaglutide 0.1 mg iv. and semaglutide 0.4 mg sc.
*36 subjects randomised and exposed in Part 1.

Part 1 の各投与群で投与を受けた被験者数：

- セマグルチド 5.0 mg（SNAC 150 mg 含有）：10 例
- プラセボ（SNAC 150 mg 含有）：2 例
- セマグルチド 2.0 mg（SNAC 300 mg 含有）：10 例
- セマグルチド 5.0 mg（SNAC 300 mg 含有）：10 例
- セマグルチド 10.0 mg（SNAC 300 mg 含有）：10 例
- プラセボ（SNAC 300 mg 含有）：6 例
- セマグルチド 15.0 mg（SNAC 450 mg 含有）：10 例
- プラセボ（SNAC 450 mg 含有）：2 例
- セマグルチド 10.0 mg（SNAC 600 mg 含有）：10 例
- セマグルチド 20.0 mg（SNAC 600 mg 含有）：10 例
- プラセボ（SNAC 600 mg 含有）：4 例

Part 1 で得られた安全性データに基づき、安全性に関する問題は確認されず、本試験の part 2 のセマグルチド 2、5 及び 10 mg（各々、SNAC 300 mg 含有）の並行群による投与に移行することに安全上問題がないと判断した。Part 2 の各投与群で投与を受けた被験者数（併合された例数：Part 1 及び part 2 で選択された 3 用量の投与を受けたすべての症例を含む）は、以下の通りである：

- セマグルチド 2.0 mg（SNAC 300 mg 含有）：24 例
- セマグルチド 5.0 mg（SNAC 300 mg 含有）：24 例（来院 3 の後に 1 例が同意を撤回した）
- セマグルチド 10.0 mg（SNAC 300 mg 含有）：24 例
- プラセボ（SNAC 300 mg 含有）：15 例
- セマグルチド 0.1 mg（静脈内投与）：10 例
- セマグルチド 0.4 mg（皮下投与）：10 例

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

年齢 18 歳以上 50 歳以下、BMI（kg/m2）18.5～27.5、体重：65.0～95.0 kg であり、既往歴、12 誘導心電図及びバイタルサインを含む身体所見ならびに血液及び尿の臨床検査に基づき、全般的に良好な健康状態と治験責任医師により判断される男性被験者。

主な除外基準

治験薬あるいは関連製剤に対してアレルギーを有する被験者、胃の手術の既往歴を有する患者、アミラーゼ又はリパーゼが基準範囲上限の 3 倍以上の被験者、カルシトニンが 100 ng/L 以上の被験者、急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者、腎機能障害を有する被験者、活動性 B 型肝炎を有する被験者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性の被験者、基準範囲外の血圧又は心拍数を有する被験者、臨床的に問題となる異常を判定された心電図又は臨床検査値を有する被験者、急性感染症又は炎症を有する被験者、臨床的に問題となる急性胃腸障害又は消化不良状態の被験者、アルコール又は薬物乱用の既往歴を有する被験者、セマグルチドの薬物動態に影響を与える薬剤（パラセタモールを除く）を投与している被験者、1 日 5 本超喫煙する被験者、習慣的にメチルキサンチンを含む飲料及び食料を過量摂取する被験者、標準的な食事内容を大幅に逸脱している食事を過量摂取する被験者、本試験の目的を妨げる臨床的に問題となるような腎疾患、肝疾患、心血管系疾患、肺疾患、胃腸疾患、代謝障害、内因性疾患（甲状腺を含む）、血液病、神経系疾患、精神病又はその他の疾患を有する被験者

主な投与日除外基準として、来院 2、Day 0 の 4 時間前から空腹状態でなかった場合、投与前 48 時間にポピーシード（ケシの実）、アルコール、違法薬物、グレープフルーツ（又はグレープフルーツジュース）あるいはメチルキサンチンを含む飲料及び食料（コーヒー、紅茶、コーラ／レッドブル等のソフトドリンク、チョコレート）を摂取した場合、投与前 48 時間に激しい運動を行った場合、急性胃腸症状を引き起こしている場合、投与前 10 時間空腹状態でなかった場合（投与前 1 時間までの飲水は可）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

Trial Product	Dose	Batch Number	Mode of Administration
Oral semaglutide	2 mg semaglutide, 300 mg SNAC	X2RA019	Oral
Oral semaglutide	5 mg semaglutide, 300 mg SNAC	X2RA020	Oral
Oral semaglutide	10 mg semaglutide, 300 mg SNAC	X2RA021	Oral
Oral semaglutide	20 mg semaglutide, 600 mg SNAC	X2RA027	Oral
Oral semaglutide	5 mg semaglutide, 150 mg SNAC	X2RA039	Oral
Oral semaglutide	15 mg semaglutide, 450 mg SNAC	X2RA024	Oral
Oral semaglutide	10 mg semaglutide, 600 mg SNAC	X2RA026	Oral
Semaglutide solution for injection, penfill 1.5 mL (i.v.)	0.1 mg (0.1 mL) semaglutide	XLDP021	i.v.
Semaglutide solution for injection, penfill 1.5 mL (s.c.)	0.4 mg (0.4 mL) semaglutide	XLDP021	s.c.

投与期間：
すべての被験者が単回投与を受けた。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

Trial Product	Dose	Batch Number	Mode of Administration
Placebo	150 mg SNAC	X2RA028	Oral
Placebo	300 mg SNAC	X2RA029	Oral
Placebo	450 mg SNAC	X2RA041	Oral
Placebo	600 mg SNAC	Y2RA002	Oral

評価基準：**有効性**
血液検体を用いて、セマグルチド濃度、SNAC 濃度、インスリン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定した。

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、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、低血糖、ならびにベッドサイド血漿中グルコース

統計手法：

プライマリーエンドポイント
本試験の主要目的は、健康男性被験者を対象として、経口セマグルチドの安全性及び忍容性を検討することである。本試験では以下の安全性に関するエンドポイントを検討した：

- 有害事象（低血糖を含む）
- バイタルサイン
- 心電図
- 身体所見
- ベッドサイド血漿中グルコース
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）

安全性に関するエンドポイントを集計し、一覧に表示し、一部のパラメータをグラフで提示したが、正式な統計解析は行わなかった。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

- F：経口投与後のセマグルチドの絶対的バイオアベイラビリティ（セマグルチドの経口投与 vs 静脈内投与）
- F_{rel}：単回経口投与後のセマグルチド及び単回皮下投与後のセマグルチドの相対的バイオアベイラビリティ
- $AUC_{0\text{-}504h}$：単回経口投与後、単回皮下投与後又は単回静脈内投与後 0 時間～504 時間の血中セマグルチド濃度曲線下面積
- AUC_{last}：単回経口投与後、単回皮下投与後又は単回静脈内投与後 0 時間（投与時）～最終有効測定値までの血中濃度曲線下面積
- AUC：単回経口投与後、単回皮下投与後又は単回静脈内投与後 0 時間～無限大時間の血中セマグルチド濃度曲線下面積
- C_{max}：単回経口投与後又は単回皮下投与後の最高血漿中セマグルチド濃度
- t_{max}：単回経口投与後又は単回皮下投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間
- $t_{1/2}$：単回経口投与後、単回静脈内投与後又は単回皮下投与後の血漿中セマグルチドの終末相半減期
- λ_z：単回経口投与後の見かけの血漿中セマグルチドの終末相消失速度定数
- CL/F：単回静脈内投与後又は単回皮下投与後の血漿中セマグルチドのクリアランス

- Vz/F：単回静脈内投与後又は単回皮下投与後の血漿中セマグルチドの見かけの分布容積
- MRT：単回静脈内投与後又は単回皮下投与後の血漿中セマグルチドの平均滞留時間
- SNAC の $AUC_{0\text{-}5h}$：単回経口投与後 0 時間から 5 時間の血中 SNAC 濃度曲線下面積
- SNAC 単回経口投与後の C_{max}
- SNAC 単回経口投与後の t_{max}

薬物動態に関するエンドポイントはノンコンパートメント法を用いて、実薬を受けたすべての被験者に対して算出した。静脈内投与又は皮下投与を受けた被験者においては、AUC のみ統計解析を行った。t_{max} を除くすべてのエンドポイントの算出には、投与からの実際の時間を使用し、t_{max} には投与後の名目時間（nominal time）を用いた。
$AUC_{0\text{-}504h}$、AUC 及び C_{max} は対数変換され、投与群を固定効果とした線形正規モデルである分散分析（ANOVA）を用いて解析した。
F の推定には、セマグルチドの単回経口投与後及び静脈内投与後の対数変換された AUC を、投与群を固定効果とした線形正規モデルである ANOVA を用いて解析した。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイント

- 空腹時（朝食前）グルコース濃度
- 空腹時（朝食前）インスリン濃度
- グルコースの $AUC_{0\text{-}3h}$：セマグルチドの単回経口投与後 5～8 時間の血中グルコース濃度曲線下面積（食後 0～3 時間）
- インスリンの $AUC_{0\text{-}3h}$：セマグルチドの単回経口投与後 5～8 時間の血中インスリン濃度曲線下面積（食後 0～3 時間）

エンドポイント $AUC_{0\text{-}3h}$ はノンコンパートメント法を用い、観察された濃度に対して台形法を用いて推定した。すべてのエンドポイントの算出には、投与からの実際の時間を使用した。結果変数である $AUC_{0\text{-}3h}$ に対する治療効果を、対数変換値に基づき線形正規モデルである ANOVA を用いて解析した。このモデルには治療効果及び食前 30 分の値が含まれた。

被験者背景：

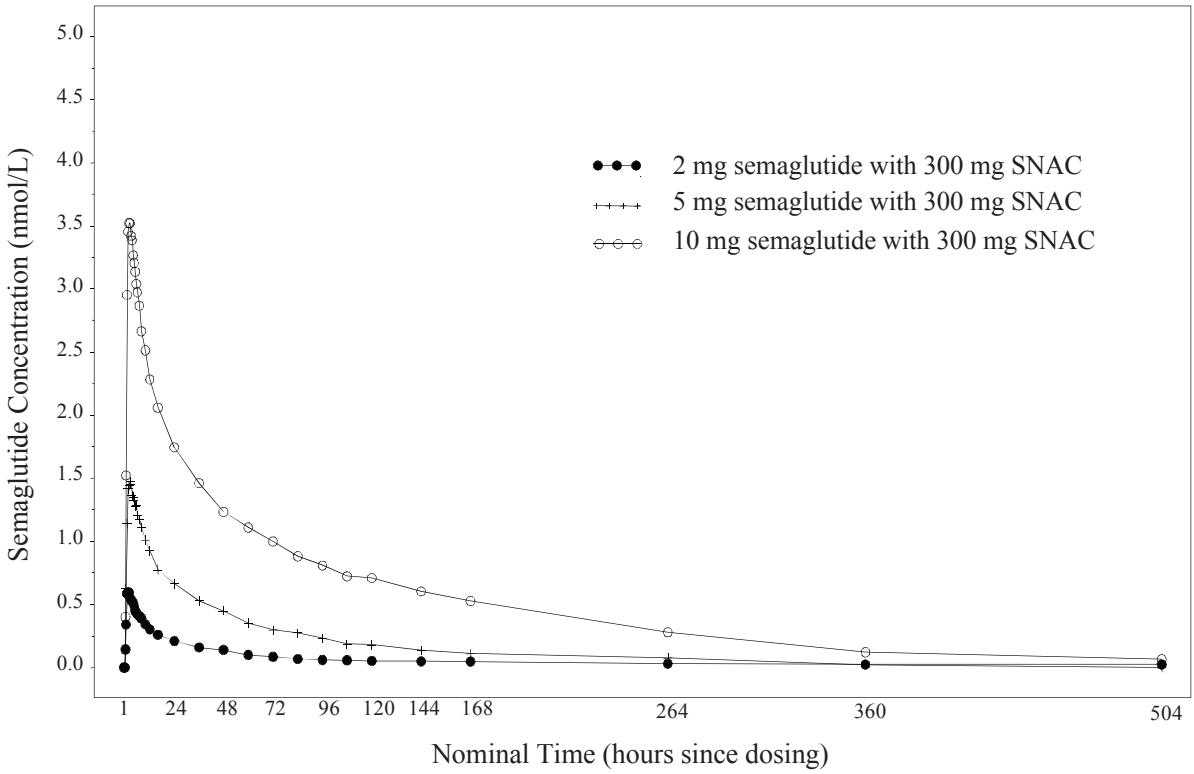
	Part 1	Part 2 (pooled)
Number of subjects, N	84	107
Age (years)		
N	84	107
Mean (SD)	30.5 (7.9)	29.7 (7.9)
Median	30.0	28.0
Min ; Max	18.0 ; 50.0	18.0 ; 50.0
Ethnicity, N (%)		
N	84 (100.0)	107 (100.0)
Hispanic or Latino	6 (7.1)	3 (2.8)
Not Hispanic or Latino	78 (92.9)	104 (97.2)
Ethnic Origin, N (%)		
N	84 (100.0)	107 (100.0)
Asian	11 (13.1)	13 (12.1)
Black or African American	8 (9.5)	9 (8.4)
White	55 (65.5)	74 (69.2)
Other	10 (11.9)	11 (10.3)
Height (cm)		
N	84	107
Mean (SD)	176.9 (6.7)	178.2 (6.4)
Median	177.0	178.0

Min ; Max	160.0 ; 190.0	162.0 ; 193.0
Weight (kg)		
N	84	107
Mean (SD)	74.4 (7.1)	75.5 (7.4)
Median	73.3	73.5
Min ; Max	64.7 ; 95.0	65.2 ; 91.7
BMI (kg/m^2		
N	84	107
Mean (SD)	23.8 (2.1)	23.8 (2.1)
Median	23.8	23.6
Min ; Max	18.8 ; 27.5	18.9 ; 27.5

BMI: body mass index, SD: standard deviation

有効性の結果：

- セマグルチドの経口投与後に血漿中に曝露が認められた。
  - Part 2（併合データ）における、セマグルチド（SNAC 300 mg 含有）の単回経口投与後の平均セマグルチド濃度を以下に示す（full analysis set）。



- セマグルチドの経口投与群においては、すべてのセマグルチドの薬物動態エンドポイントに関する被験者間変動が大きかった。セマグルチドの経口投与を受けた多くの被験者で血漿中セマグルチド濃度を測定することができず、測定可能な血漿中セマグルチド濃度の値が 1 つ以上あった被験者の割合は、part 1 では 70 例中 31 例、part 2（併合データ）では 72 例中 33 例であった。
- セマグルチドの皮下投与に対する経口投与のバイオアベイラビリティは、不完全又は欠測している血漿中濃度–時間プロファイルが多数あったため、正確に評価することができなかった。Full analysis set における経口セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）の相対的バイオアベイラビリティの推定値は 0.08%（95%信頼区間：0.01; 0.69）であった。測定可能な血漿中濃度値が 1 つ以上あった被験者グループでの推定値は 0.90%（95%信頼区間：0.27; 2.95）であった。

● セマグルチドの静脈内投与後の血漿中濃度は非常に低く、定量限界に近かったことから、血漿中濃度–時間プロファイルの終末相における消失フェーズが得られなかった。このことから、絶対的バイオアベイラビリティを評価することができなかった。 ● セマグルチドの経口投与を受けた被験者では、プラセボの投与を受けた被験者と比較して、食後グルコース濃度及びインスリン濃度に臨床的に有意な違いは確認されなかった。
安全性の結果： ● 有害事象 - 重篤な有害事象は報告されなかった。 - 投与を受けたすべての被験者のうち約 40%が有害事象を 1 件以上報告した。最も多く報告された事象は頭痛及び器官別大分類の胃腸障害に含まれる事象（例：悪心及び下痢）であった。 - Part 2（併合データ）では、セマグルチドの経口投与を受けた被験者の 41～50%が有害事象を 1 件以上報告したが、プラセボの経口投与を受けた被験者では 20%であった。 - 報告された有害事象の重症度は、軽度（95%）又は中等度（5%）であった。 - 有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。 - セマグルチド及びプラセボの投与を受けたすべての被験者のうち約 25%が治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象を報告した。 ● 低血糖 - セマグルチド及びプラセボの経口投与を受けた被験者の約 90%が低血糖（血糖値 3.9 mmol/L 以下）を 1 回以上報告したのに対し、セマグルチドの静脈内投与及び皮下投与を受けた被験者では 100%であった。 - 低血糖は主に無症候性であり、重大な低血糖は報告されなかった。 ● その他の安全性評価項目 - スクリーニングから追跡調査までに、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に問題となる変化はみられなかった。 ● 全体として、予期できない安全性又は忍容性に関する問題は認められなかった。
全体の結論： ● セマグルチドの経口投与を受けた健康被験者において、安全性又は忍容性に関する問題は認められなかった。 ● 経口投与後にセマグルチドの濃度が確認された（血漿中）。しかしながら、経口投与後のすべてのセマグルチドの薬物動態エンドポイントについて被験者間変動が大きく、測定可能な血漿中セマグルチド濃度を有した被験者の割合は低かった。 ● セマグルチドの静脈内投与後の血漿中セマグルチド濃度が低かったため、単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティを正確に評価することができなかった。 ● セマグルチドの単回皮下投与に対する経口セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）の単回投与後の相対的バイオアベイラビリティは、full analysis set では 0.08%（95%信頼区間：0.01; 0.69）、血漿中濃度を測定できなかった被験者のプロファイルを除いた場合は 0.90%（95%信頼区間：0.27; 2.95）であった。 ● セマグルチドの経口投与を受けた健康被験者において、プラセボの経口投与を受けた被験者と比較して、空腹時及び食後グルコース及びインスリン濃度に臨床的に有意な影響は確認されなかった。
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 Assembly, Seoul, October 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、2010 年 7 月 2 日の時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

2.7.6.5 NN9924-3692

2.7.6.5.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01272973	UTN: U1111-1118-0257 EudraCT number：2010-019951-23
治験の標題： 健康男性被験者を対象とした、持続性 GLP-1 アナログ製剤の反復投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討： 健康男性被験者を対象とした、経口セマグルチド（吸収促進添加剤 SNAC 含有）の 10 週間反復投与後の安全性、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、プラセボ対照、半逐次投与試験	
治験責任医師名： [redacted], Germany	
治験実施施設： [redacted], Germany	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2011 年 1 月 10 日～2011 年 7 月 6 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
目的： 主要目的： • 経口セマグルチド（錠剤）の反復投与後の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： • 経口セマグルチドの定常状態での薬物動態プロファイルを検討する。 • 経口セマグルチドの定常状態での平均濃度、被験者内及び被験者間変動を検討する。 • 経口セマグルチドの定常状態での血漿中曝露量がセマグルチド 0.5 mg の週 1 回皮下投与に相当する量に到達する能力を検討する。 • 経口セマグルチドの薬力学的作用を検討する。	
治験方法： 本試験は、経口セマグルチド（吸収促進添加剤 SNAC 含有）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する、反復投与、1 施設、無作為割り付け試験であった。本試験は、3 つの経口投与群及び 1 つの皮下投与群を含む、半逐次投与デザインを採用した。経口投与群（Oral 1、2 及び 3）には、二重盲検下で割り付けられた実薬及びプラセボが含まれた。皮下投与群には、非盲検の実薬のみ含まれた。試験の中止に至る可能性のある胃腸障害の有害事象による不快感を軽減するために、すべての投与群では最初に用量漸増期間を設定した。経口の投与量は、検討予定の最終用量に到達するまで 2 週間間隔で増量した。3 つの経口投与群の最終的な 1 日投与量は、セマグルチド 5 mg、10 mg 及び 2×10 mg（いずれも SNAC 300 mg 含有）で、これら投与群に組み入れられた被験者はそれぞれ、8、6 及び 3 週間、この最終投与量での投与を受けた。プラセボは、経口投与の実薬と同じ外見で、SNAC 300 mg を含有した。皮下投与群はセマグルチド（皮下投与）の 0.25 mg／週の投与から開始し、4 週間後に投与量を 0.5 mg／週に増量し、さらに 6 週間継続した。 経口投与群（Oral 1～3）の被験者は計 18 回来院し、皮下投与群の被験者は計 23 回来院した。被験者は来院 1 でスクリーニングのため実施医療機関に来院した（来院 2、Day 1 の 1～28 日前）。被験者は来院 2 において治験薬の 1 日 1 回経口投与（セマグルチド又はプラセボ）、もしくは治験薬の週 1 回皮下投与（セマグルチド）に無作為に割り付けられ、10 週間の投与及び最終投与から 2 週間の期間に、安全性、薬力学的作用及び薬物動態を評価した。最後に、被験者は事後調査来院（Oral 1～3 の群では来院 18、皮	

下投与群では来院 23）を実施した。

計画及び解析された被験者数：

経口投与群の各投与群には実薬 20 例及びプラセボ 8 例が組み入れられ、皮下投与群には 12 例が組み入れられる予定であった。

被験者の内訳を以下に示す：

	Oral 1 N(%)	Oral 2 N(%)	Oral 3 N(%)	Oral Placebo N(%)	S.c. N(%)	Total N(%)
Screened						175
Randomised	20	21	19	24	12	96
Exposed	20(100)	21(100)	19(100)	24(100)	12(100)	96(100)
Withdrawals	3(15.0)		1(5.3)	1(4.2)	1(8.3)	6(6.3)
Adverse Event			1(5.3)	1(4.2)		2(2.1)
Non-compliance					1(8.3)	1(1.0)
Withdrawal Criteria	2(10.0)					2(2.1)
Withdrawal of Consent	1(5.0)					1(1.0)
Completed Trial	17(85.0)	21(100)	18(94.7)	23(95.8)	11(91.7)	90(93.8)
Full Analysis Set	20	21	19	24	12	96
Safety Analysis Set	20	21	19	24	12	96

All oral semaglutide and placebo treatments included 300 mg SNAC in each tablet
Oral 1: 5 mg semaglutide with 300 mg SNAC; Oral 2: 10 mg semaglutide with 300 mg SNAC; Oral 3: 2 x (10 mg semaglutide with 300 mg SNAC);Oral Placebo is pooled from Oral 1, 2 and 3; s.c.: subcutaneous 0.5 mg semaglutide
Sema: Semaglutide; N: Number of subjects; %: Percentage of subjects (Denominator: Number of subjects in trial arm)

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

年齢 18 歳以上 60 歳以下、BMI（kg/m^2）21～30 であり、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、全般的に良好な健康状態と治験責任医師により判断された男性被験者。

主な除外基準

治験薬あるいは関連薬剤に対して過敏症を有する被験者、生命を脅かすような疾患を有する又は臨床的に問題となるような既往歴を有する被験者、収縮期血圧 140 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超の被験者、癌（皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌を除く）を有する又は既往歴を有する被験者、本人又は家族が甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者、多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴を有する被験者、慢性膵炎又は特発性急性膵炎の既往歴を有する被験者、過去に消化管手術（虫垂切除術を除く）を受けた被験者。

本試験では、性的活動があり、効果の高い避妊法を被験者自身及び妊娠していないパートナーが受け入れられない男性被験者は除外された。また、本試験に組み入れられた被験者はスクリーニングの前 90 日以内（又はその治験薬の半減期の 5 倍以内）にいかなる治験薬の投与も受けず、他の臨床試験に参加してはならなかった。被験者は、投与の前 3 週間以内に処方薬又は市販薬（常用しているビタミン剤を除く）を使用してはならなかった。ただし、パラセタモール又はアセチルサリチル酸の随時使用は可とした。その

他、以下の含む臨床的に問題となる臨床検査の異常所見を除外基準とした：

- スクリーニング時のカルシトニン：50 ng/L 以上
- 肝疾患又は腎疾患〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）：基準値上限の 2 倍以上（再検査は 1 週間以内に 1 回のみ可能であり、最後の測定値を最終的な結果とした）、血清クレアチニン：105 µmol/L（1.2 mg/dL）以上〕
- 以下の検査結果が陽性：
  - B 型肝炎ウイルス表面抗原により確認確認された B 型肝炎ウイルス（HBV）
  - C 型肝炎ウイルス抗体により確認された C 型肝炎ウイルス
  - HIV-1 及び HIV-2 抗体ならびに HIV-1 抗原（HIV 1 及び HIV 2 の同時検査）により確認されたヒト免疫不全ウイルス（HIV）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

経口セマグルチドを 1 日 1 回 10 週間（最終用量に到達するまでに 2 週間間隔で増量した用量漸増期間を含む）投与した〔Oral 1 群：セマグルチド 5 mg（SNAC 300 mg 含有）／日、Oral 2 群：セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）／日、Oral 3 群：セマグルチド 2×10 mg（SNAC 300 mg 含有）／日）〕。セマグルチド（皮下投与）を週 1 回 10 週間（0.25 mg／週を 4 週間投与した用量漸増期間及び 0.5 mg／週での 6 週間投与を含む）投与した。

Trial product	Batch number	Expiry date
2 mg semaglutide with 300 mg SNAC (oral)	Y2RA011	2 February 2012
5 mg semaglutide with 300 mg SNAC (oral)	Y2RA012	30 December 2011
	Y2RA013	5 January 2012
10 mg semaglutide with 300 mg SNAC (oral)	Y2RA016	12 January 2012
	Y2RA017	4 February 2012
Semaglutide solution for injection, Penfill® 1.5 mL (subcutaneous)	XLDP021	1 October 2011

投与期間：

すべての投与群において総投与期間は 10 週間であった。

Treatment arm	Semaglutide dose in tablets				
	Week 1–2	Week 3–4	Week 5–6	Week 7–8	Week 9–10
Oral 1[a]	2 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Oral 2[a]	2 mg	5 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Oral 3[a]	2 mg	5 mg	10 mg	10 mg – 2x10 mg[c]	2x10 mg
Subcutaneous[b]	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg

All tablets included 300 mg SNAC

[a] Dosing in the oral treatment arms was once daily and included placebo

[b] Dosing in the subcutaneous treatment arm was once weekly

[c] Dose escalation in the oral treatment arm, Oral 3, from 10 mg to 2x10 mg semaglutide took place between Week 7 and 8.

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

3 つの経口投与群（Oral 1、2 及び 3）いずれにおいても、プラセボの経口投与が含まれた。

Trial Product	Batch number	Expiry date
Placebo with 300 mg SNAC (oral)	Y2RA008	21 September 2011
	Y2RA009	23 September 2011

評価基準：有効性

- 薬物動態の評価：血液検体のセマグルチドの生物分析
- 薬力学的作用の評価：空腹時血糖値及びその他の血糖コントロールに関する項目（フルクトサミン、

C-ペプチド、インスリン、プロインスリン、グルカゴン）、インスリン抵抗性〔インスリン抵抗性の homeostasis model assessment（HOMA-IR）〕、β細胞機能〔β細胞機能の homeostasis model assessment（HOMA-B）〕、空腹時脂質〔総コレステロール（TC）、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、超低密度リポタンパクコレステロール（VLDL-C）[a]、高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）、中性脂肪（TG）、遊離脂肪酸（FFA）、アポリポタンパク B（ApoB48）〕及び身体検査（体重、BMI、ウエスト周囲径）

[a] 生化学的検査パラメータである VLDL-C は血液中から測定されたものではなく、TG から算出されたものであるため、データ提示から除外した。

評価基準：安全性

安全性の評価には、有害事象、低血糖、バイタルサイン、心電図、身体所見、抗体（セマグルチド）及び臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（カルシトニン）及び尿検査〕が含まれた。

統計手法：

プライマリーエンドポイント

本試験のプライマリーエンドポイントは有害事象であった。

安全性に関するセカンダリーエンドポイント

安全性及び忍容性を検討するための補足的セカンダリーエンドポイントは、低血糖、バイタルサイン、心電図、身体所見、抗体（セマグルチド）及び安全性の臨床検査項目〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（カルシトニン）及び尿検査〕である。

安全性に関するエンドポイントは表及び一覧に示した。一部のパラメータはグラフに示した。血圧を除き、正式な統計解析は行わなかった。血圧（収縮期及び拡張期）のベースラインから投与終了時までの変化量は、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

以下の薬物動態に関するエンドポイントは、経口セマグルチドの投与後に測定した血漿中濃度から算出した：

- $C_{max,day}$：初回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度
- $t_{max,day}$：初回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間
- C_{trough}：次回投与前の血漿中セマグルチド濃度のトラフ値
- C_{1h}：投与後 1 時間の血漿中セマグルチド濃度
- $AUC_{tau,day}$：68～70 回目の投与後の 1 投与間隔（0～24 時間）における血漿中セマグルチド濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,day}$：68～70 回目の投与後の最高血漿中セマグルチド濃度
- $t_{max,day}$：68～70 回目の投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間
- $t_{½}$：最終投与後の終末相の消失半減期
- C_{ave}：Day 70 の 1 投与間隔におけるの平均濃度

「Day」とは投与日を指し、新たな投与量の初回投与日もしくは定常状態の投与日（Day 68、69 又は 70）のいずれかのことである。

皮下投与群では、定常状態の薬物動態プロファイルを Day 64 以降に測定した。投与間隔（tau）は 7 日間であった。セマグルチドの皮下投与後の血漿中濃度から以下の薬物動態エンドポイントを求めた：

C_{trough}、$AUC_{tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{½}$、C_{ave}

すべての薬物動態エンドポイントは投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。λ_zは、経口投与群及び皮下投与群のいずれにおいても、濃度－時間曲線の終末部分について対数変換値を用いた線形回帰により推定した。終末相の消失半減期 $t_{½}$は $t_{½}=\log 2/\lambda_z$ として算出した。

薬物動態に関するエンドポイントの解析

プラセボの投与を受けた被験者は薬物動態エンドポイントの解析に含まれなかった。Day 68、69 又は 70 における経口セマグルチド投与後の定常状態での薬物動態プロファイルの評価は、$AUC_{tau,day}$ を対数変換し、投与群及び投与日を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定モデルを用いて解析した。LS_{means} の推定値は、元の尺度に逆変換し、95%信頼区間と共に示した。以下の投与群の比を推定した：

- セマグルチド 2×10 mg（SNAC 300 mg 含有）及びセマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）の比
- セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）及びセマグルチド 5 mg（SNAC 300 mg 含有）の比

Day 68、69 又は 70 の $C_{max,day}$ に対しても、同様のモデルを用いた。

経口セマグルチド投与後の定常状態での被験者内及び被験者間変動の評価は、Day 68、69 又は 70 の $AUC_{tau,day}$ を対数変換し、切片を固定し、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて、経口セマグルチドの用量別に解析した。このモデルでは、被験者内変動は誤差分散の推定値とし、被験者間変動は各経口投与群における被験者変量効果の分散の推定値として、経口セマグルチドの用量別に算出した。Day 68、69 又は 70 の $C_{max,day}$ に対しても、同様のモデルを用いた。

経口セマグルチド投与後の定常状態での血漿中曝露量がセマグルチド 0.5 mg の週 1 回皮下投与に相当する量に到達する能力の評価は、C_{ave} を対数変換し、投与群を固定効果として ANOVA モデルを用いて解析した。LS_{means} の推定値は、元の尺度に逆変換し、95%信頼区間と共に示した。セマグルチドの各経口投与群と皮下投与群の群間の比を推定した。

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エンドポイント：

- 空腹時血糖値
- フルクトサミン
- 空腹時の C-ペプチド、インスリン、プロインスリン及びグルカゴン
- インスリン抵抗性（HOMA-IR）及び β 細胞機能（HOMA-B）
- 空腹時脂質（TC、LDL-C、HDL-C、TG、FFA、Apo B）
- 身体測定（体重、BMI 及びウエスト周囲径）

3 つの経口投与群におけるプラセボのデータは併合した。すべての薬力学的作用エンドポイントは投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

計 96 例の健康男性被験者が本試験に組み入れられた。年齢 22～60 歳、平均体重 82.6 kg、及び平均 BMI（kg/m^2）は 25.7 であった。2 例〔1 例がアメリカンインディアン又はアラスカ先住民、1 例がその他（母親：白人、父親：アフリカ系アメリカ人）を除き、すべての被験者が白人であった。

有効性の結果：

健康男性被験者に経口セマグルチドを 1 日 1 回投与後に認められた、定常状態における薬物動態及び薬力学的作用の結果を以下に示す：

- セマグルチドの曝露量は、経口セマグルチドの投与量（5 mg、10 mg 及び 2×10 mg）の増加に伴い増加した。最終投与の 3 日間（Day 68～70）の平均 AUC_{tau} 及び平均 C_{max} は、経口投与群間で統計的な有意差がみられた。
- 最終投与日（Day 70）の平均 C_{ave} は、セマグルチド 0.5 mg の週 1 回皮下投与と比較して経口セマグルチド 5 mg 及び 10 mg の 1 日 1 回投与で有意に低かった：
  - 比の推定値（経口セマグルチド 5 mg／セマグルチド 0.5 mg の皮下投与）：0.06（95%信頼区間 [0.03; 0.13]、p<0.0001）
  - 比の推定値（経口セマグルチド 10 mg／セマグルチド 0.5 mg の皮下投与）：0.49（95%信頼区間 [0.36; 0.68]、p=0.0001）
- 平均 C_{ave} は、経口セマグルチド 2×10 mg の 1 日 1 回投与群及びセマグルチド 0.5 mg の週 1 回皮下投与

群間で同様であった：
- 比の推定値（経口セマグルチド 2×10 mg／セマグルチド 0.5 mg の皮下投与）：0.94（95%信頼区間[0.72; 1.23]、p=0.6355）

- 平均 C_{ave} の変動は、セマグルチド 0.5 mg の週 1 回皮下投与群と比較して、経口セマグルチド 2×10 mg の 1 日 1 回投与群で 4 倍大きかった。
  - 経口セマグルチド 2×10 mg の CV（%）：54.10%（95%信頼区間 [39.44; 88.35]）
  - セマグルチド 0.5 mg の皮下投与の CV（%）：14.50%（95%信頼区間 [10.10 ; 25.72]）
- 経口セマグルチドの血漿中濃度に基づく投与後の AUC_{tau} 及び C_{max} の被験者内変動、ならびに被験者間変動は、経口セマグルチドの投与量の増加に伴い小さくなった。

  AUC_{tau} の被験者内変動：
  - 経口セマグルチド 5 mg の CV（%）：102.6%（95%信頼区間 [77.5; 156.1]）
  - 経口セマグルチド 10 mg の CV（%）：38.4%（95%信頼区間[31.3; 49.9]）
  - 経口セマグルチド 2×10 mg の CV（%）：23.6%（95%信頼区間 [19.1; 30.9]）

  C_{max} の被験者内変動：
  - 経口セマグルチド 5 mg の CV（%）： 32.3%（95%信頼区間 [25.9; 43.1]）
  - 経口セマグルチド 10 mg の CV（%）：33.9%（95%信頼区間 [27.7; 43.8]）
  - 経口セマグルチド 2×10 mg の CV（%）：25.7%（95%信頼区間 [20.8; 33.8]）
- プラセボと比較して、経口セマグルチドの投与において、糖代謝、インスリン抵抗性、脂質又は身体測定に対する薬力学的作用はみられなかった。

安全性の結果：

健康男性被験者を対象とした経口セマグルチド〔5 mg（SNAC 300 mg 含有）、10 mg（SNAC 300 mg 含有）、又は 2×10 mg（SNAC 300 mg 含有）〕の 1 日 1 回 10 週間投与とプラセボの経口投与（SNAC 300 mg 又は SNAC 2×300 mg 含有）との比較において、以下の安全性の結果が得られた：

有害事象

- 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）を報告した被験者の割合は、経口投与群で 76～95%、プラセボ併合群で 71%であった。
- 経口セマグルチドの投与期間中に報告された有害事象は、主に胃腸障害（「下痢」、「消化不良」、「腹部膨満」、「悪心」及び「嘔吐」）であり、経口セマグルチドの投与量の増加に伴い発現頻度が高くなった。
- プラセボの投与期間中に報告された有害事象は、主に胃腸障害及び神経系障害であった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。
- 経口セマグルチド 2×10 mg では、投与後 64 日目に 1 件の重篤な有害事象「胃腸炎」が報告され、当該被験者は本試験を中止した。

安全性に関する臨床検査

- リパーゼ及びアミラーゼを除き、臨床検査値に臨床的に問題となる影響又は系統的な変化はみられなかった。
- スクリーニングから追跡調査来院までの間、すべてのセマグルチド投与群においてアミラーゼ及びリパーゼの平均値の増加がみられたが、リパーゼ及びアミラーゼの平均値はいずれも基準範囲内（リパーゼの基準範囲上限：60 U/L、アミラーゼの基準範囲上限：100 U/L）であった。
- 5 例において、リパーゼが基準範囲上限の 3 倍超を示したが、治験薬、投与量又は時間との関連性はみられなかった（経口セマグルチド投与：4 例、プラセボ投与：1 例）。5 例すべての被験者において、アミラーゼ値もわずかに増加していた。いずれの被験者も膵炎の症状はなかった。

バイタルサイン及び心電図

- 臨床的に問題となる所見はみられなかった。

身体所見

- 経口セマグルチドの投与を受けた 2 例の被験者において、Day 29 に身体所見の異常がみられた：鼻周囲両側膿疱性ざ瘡、急性尾骨膿瘍及び鼡径リンパ節腫脹

セマグルチド抗体

- 追跡調査来院において、セマグルチド抗体陽性となった被験者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。
- 経口セマグルチド投与群の 10～33%の被験者及びプラセボ群の 12%の被験者において、無症候性低血糖（ADA の分類に基づき血糖値が 3.9 mmol/L 以下と定義）が発現した。
- 経口セマグルチド 2×10 mgの投与を受けた被験者1例において、重大でない低血糖（ノボ ノルディスク社の分類に基づき血糖値が3.1 mmol/L未満）が発現した。

全体の結論：

- 経口セマグルチドは、良好な忍容性を示した。
- 胃腸障害の有害事象が最も高頻度に報告され、経口セマグルチドの投与量の増加に伴い、発現頻度は高くなった。
- すべてのセマグルチド投与群（経口投与及び皮下投与群）で、アミラーゼ及びリパーゼの平均値の基準範囲内での増加がみられた。
- 経口セマグルチドの投与量の増加に伴い、経口セマグルチドの血漿中濃度の被験者間変動及び被験者内変動は小さくなった。
- 経口セマグルチド 2×10 mg の 1 日 1 回投与は、セマグルチド 0.5 mg の週 1 回皮下投与後と同様の曝露量に到達する能力を示した。
- プラセボと比較して、経口セマグルチド投与後の薬力学的作用はみられなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Last amended by the 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996）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。

2.7.6.1 NN9924-3991

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01686945	UTN：U1111-1127-4408 EudraCT number：2012-000361-20
治験の標題： 健康男性被験者及び男性 2 型糖尿病患者を対象とした、持続性 GLP-1 アナログ製剤の反復投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討	
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で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2012 年 9 月 19 日～2013 年 4 月 8 日	開発のフェーズ： 第 1 相
Cut-off date： 総括報告書 version 1.0 に掲載している結果は、2013 年 5 月 14 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 総括報告書 version 2.0 に掲載している結果は、2016 年 1 月 13 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 総括報告書 version 3.0 に掲載している結果は、2016 年 1 月 13 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書の日付 総括報告書 version 1.0：2013 年 9 月 9 日 総括報告書 version 2.0：2016 年 5 月 25 日 総括報告書 version 3.0：2016 年 7 月 7 日	
目的： 主要目的： • 健康被験者及び2型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチド及びsodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate（SNAC）を含有する錠剤の1日1回、反復投与後の安全性及び忍容性を評価する。 副次的目的： • 健康被験者における定常状態での経口セマグルチド及びSNACの薬物動態プロファイルを評価し、健康被験者及び2型糖尿病患者における薬物動態プロファイルを比較する。 • 健康被験者及び2型糖尿病患者における経口セマグルチドの薬力学的作用を評価する。	
治験方法： 本試験は、半並行群間デザインで 4 つのコホートを設定した、反復投与、1 施設、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検試験であった。3 つのコホートには健康男性被験者を組み入れ、4 つ目のコホートには男性 2 型糖尿病患者を組み入れた。健康被験者を組み入れた 3 つのコホートでは、それぞれ実薬、プラセボ及び SNAC プラセボを投与した（84 例、割り付け比は 16：6：6）。2 型糖尿病患者を組み入れたコホートでは実薬、プラセボ及び SNAC プラセボを投与した（23 例、割り付け比は 16：8：8）。各コホート内で投与群への無作為割り付け、二重盲検化を行った。 胃腸障害の有害事象による不快感を軽減するため、セマグルチドの投与は 5 mg 及び 10 mg の用量を含む用量漸増期間から開始した。各コホートは半並行群間デザインで開始した。健康被験者の 3 つのコホートで	

は、治験期間中に実施される安全性評価に応じて最終用量を 20 mg（Oral 20）、20 mg 又は 40 mg（Oral 40）及び 20 mg、40 mg 又は 60 mg（Oral 60）とした。2 型糖尿病患者のコホート（Oral T2D）では、健康被験者における Oral 20、Oral 40 及び Oral 60 の安全性評価の結果、ならびに 2 型糖尿病患者のコホートにおける初期の安全性及び薬物動態の結果に基づき、最終用量を 20 mg、40 mg 又は 60 mg とした。40 mg の投与開始後、ノボ ノルディスク社の安全性グループは用量漸増を中止し、Oral 60 及び Oral T2D のコホートにおいてセマグルチド 60 mg の反復投与を開始しないことを決定した。40 mg の投与開始後に重大な安全性の懸念は認められず、被験者の安全性の観点から大部分の中等度の有害事象は問題となる有害事象というよりも期待される薬力学的作用と考えられる事象であった。しかしながら、安全性グループは、次に予定されている用量は治験実施計画書で事前に規定した忍容できない用量の基準〔実薬の投与を受けた被験者の 50%以上で中等度又は重度の有害事象（1 週間の安全性データに基づき、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定される有害事象）が発現する〕に合致する可能性があると判断し、用量漸増の中止を決定した。そのため、Oral 60 及び Oral T2D では、残りの投与期間中にセマグルチド 40 mg の投与を継続した。すべてのコホートで 10 週間の投与を行い、最終投与から 21～35 日後に事後調査来院を行った。

各被験者の総治験参加期間は健康被験者で 92～133 日、2 型糖尿病患者で 92～147 日であり、すべての投与群において投与期間は 70 日であった。

計画及び解析された被験者数：

65 例の完了例を得るため、計 84 例の健康被験者を 3 つのコホートにおいて経口セマグルチド、プラセボ又は SNAC プラセボの投与に 16：6：6 の比率で無作為に割り付けすることとした。同様に、25 例の完了例を得るため、32 例の 2 型糖尿病患者を 1 つのコホートにおいて経口セマグルチド、プラセボ又は SNAC プラセボの投与に 16：8：8 の比率で無作為に割り付けすることとした。被験者の内訳を以下に示す。

	20 mg sema healthy N (%)	40 mg sema healthy N (%)	Placebo healthy N (%)	SNAC-placebo healthy N (%)
Randomised	16 (100.0)	32 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)
Exposed	16 (100.0)	32 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)
Withdrawn at/after Randomisation	1 (6.3)	7 (21.9)	2 (11.1)	1 (5.6)
Adverse Event	1 (6.3)	6 (18.8)	2 (11.1)	0 (0.0)
Withdrawal Criteria	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Completed	15 (93.8)	25 (78.1)	16 (88.9)	17 (94.4)
Full analysis set	16 (100.0)	32 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)
Safety analysis set	16 (100.0)	32 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)

	40 mg sema T2D N (%)	Placebo T2D N (%)	SNAC-placebo T2D N (%)	Total healthy+T2D N (%)
Randomised	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	107 (100.0)
Exposed	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	107 (100.0)
Withdrawn at/after Randomisation	3 (27.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	15 (14.0)
Adverse Event	3 (27.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	13 (12.1)
Withdrawal Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Completed	8 (72.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	92 (86.0)
Full analysis set	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	107 (100.0)
Safety analysis set	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	107 (100.0)

N: Number of subjects; %: Proportion of subjects; sema: semaglutide, SNAC-placebo: SNAC-placebo, healthy: healthy subjects, T2D: subjects with type 2 diabetes
Placebo and SNAC-placebo treated healthy subjects are pooled across cohorts 'Oral 20', 'Oral 40' and 'Oral 60'. 40 mg semaglutide treated subjects are pooled cohorts 'Oral 40' and 'Oral 60'.
The SNAC content in all tablets except placebo was 300 mg.

診断及び主要な組入れ基準：

試験対象年齢：　18～64 歳
試験対象性別：　男性
健康被験者の組入れの可否：　可

選択基準：

- スクリーニング時の既往歴、身体所見、ならびにバイタルサイン、心電図、安全性に関する臨床検査の結果に基づき、全般的に健康と判断される男性（治験責任医師の判断による）。これは 2 型糖尿病患者にも該当する。ただし、基礎疾患である糖尿病は除く（高脂血症及び／又は高血圧の合併の有無にかかわらない）
- BMI（kg/m^2）：a）健康被験者：20 以上、30 未満、b）2 型糖尿病患者：20 以上、37 以下
- HbA1c：a）健康被験者：6.0%未満、b）2 型糖尿病患者：6.5～9.0%
- 2 型糖尿病患者のみに該当する選択基準：食事・運動療法及び／又は来院 3（Day -1 又は Day 0）の前 12 週間以上の間、安定した投与量のメトホルミンの投与を受けており、治験期間中に治療の変更が予定されていない男性 2 型糖尿病患者（過去 10 年以内に診断を受けた）

除外基準：

- 悪性腫瘍、糖尿病（健康被験者のみ）、臨床的に問題となる心血管系（健康被験者のみ）、呼吸器、代謝、腎臓、肝臓、胃腸、内分泌（2 型糖尿病患者における糖尿病は除く）、血液、皮膚、性病、神経、精神疾患、もしくはその他の重大な疾患を有する又は既往歴を有する被験者（治験責任医師の判断による）
- スクリーニング時の臥位での血圧が以下の値を超える被験者：a）健康被験者：収縮期 140 mmHg 及び／又は拡張期 90 mmHg、b）2 型糖尿病患者：収縮期 160 mmHg 及び／又は拡張期 95 mmHg
- 投与前 3 週間以内に処方薬又は市販薬（常用しているビタミン類は除く）を使用した被験者。パラセタモール又はアセチルサリチル酸の随時使用は可とする。2 型糖尿病患者：メトホルミン以外の糖尿病治療薬〔インクレチン製剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はチアゾリジン薬（TZD）〕を使用している被験者。血中脂質症治療薬、血圧治療薬及び血栓塞栓治療薬の使用は可とする

2 型糖尿病患者のみに適用する除外基準：

- 緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者（眼底検査／眼底写真で治験責任医師の判断による）。過去 3 ヵ月以内に実施した眼底検査／眼底写真の結果がある場合は、スクリーニング時の眼底検査／眼底写真として利用してもよい
- ステージ 3～5 の腎症〔推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 未満〕の被験者。eGFR はクレアチニン、年齢、性別及び人種による 4 変数 MDRD（Modification of Diet in Renal Disease 4-variable method）式により算出する
- 拇趾又は第 5 中足骨足底面の 10 g Semmes-Weinstein Monofilaments 検査で糖尿病末梢神経障害が認められる被験者
- 臨床的に問題となる活動性の心血管疾患を有する被験者。心筋梗塞及び／又は心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類クラス III 及び IV〕の既往歴を含む（治験責任医師の判断による）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験で使用した被験薬は、SNAC 300 mg を含有する経口投与用のセマグルチドの錠剤である。

Trial product	Batch number	Expiry date
Semaglutide 5 mg (tablet)	B2RA028	27 August 2013
Semaglutide 10 mg (tablet)	B2RA029	29 August 2013
Semaglutide 20 mg (tablet)	B2RA030 B2RA031	30 August 2013 03 September 2013
Semaglutide 40 mg (tablet)	B2RA032 B2RA033	05 September 2013 06 September 2013

投与期間：
すべてのコホートにおいて、総投与期間は 10 週間（1 日 1 回投与）であった。

Treatment cohorts	Week 1	Week 2	Week 3-4	Week 5-6	Week 7-8	Week 9-10
Oral 20	5 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Oral 40	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Oral 60[a]	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Oral T2D[b]	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	40 mg

a ‘Oral 60’ was originally planned to have an end-dose of 60 mg semaglutide, however it was decided not to escalate the dose further than 40 mg semaglutide based on assessment of blinded data by an internal safety group. b ‘Oral T2D’end-dose of 40 mg semaglutide was guided by the outcome of the safety assessment of ‘Oral 20’, ‘Oral 40’ and ‘Oral 60’ in healthy subjects, and by the initial safety and pharmacokinetic observations from the cohort including subjects with T2D.

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
すべてのコホートにおいて、プラセボ及び SNAC プラセボの投与が含まれた。SNAC プラセボ錠は SNAC 300 mg を含有した。

Trial product	Batch number	Expiry date
Placebo semaglutide with SNAC (tablet)	B2RA046	20 August 2013
Placebo semaglutide (tablet)	B2RA045	22 August 2013

評価基準：有効性
- 薬物動態：セマグルチド及び SNAC の血中濃度
- 薬力学的作用：身体測定（体重、BMI、身長及びウエスト周囲径）及び糖代謝パラメータ（血糖値、HbA1c、血清中インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン）

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、抗体（セマグルチド）、臨床検査〔血液学的検査、凝固パラメータ、血液生化学的検査、ホルモン（カルシトニン）及び尿検査〕

統計手法：
検出力の算出
プライマリーエンドポイント〔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〕について、検出力の算出は行っていない。
解析対象集団の定義
安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。最大の解析対象集団は、無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。薬物動態及び薬力学

的作用エンドポイントの解析は、最大の解析対象集団に基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づいて行った。

プライマリーエンドポイント

- 治験薬の初回投与から投与終了後の事後調査来院終了時まで（Day 90～104）に記録された有害事象の発現件数

安全性に関するセカンダリーエンドポイント

- 低血糖の発現件数及び重症度
- ベースラインから投与終了時までのバイタルサイン（脈拍、収縮期及び拡張期血圧、体温）の変化
- ベースラインから投与終了時までの心電図の変化
- ベースラインから投与終了時までの身体所見の変化
- ベースラインから投与終了時までの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、凝固パラメータ及び尿検査）の変化
- 事後調査時の抗セマグルチド抗体の産生

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

- $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$：定常状態（Day 67、68 及び 69）の 1 投与間隔（0～24 時間）における血漿中セマグルチド濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$：定常状態（Day 67、68 及び 69）の 1 投与間隔（0～24 時間）における血漿中 SNAC 濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,sema,SS}$：定常状態（Day 67、68 及び 69）の 1 投与間隔（0～24 時間）における最高血漿中セマグルチド濃度
- $C_{max,SNAC,SS}$：定常状態（Day 67、68 及び 69）の 1 投与間隔（0～24 時間）における最高血漿中 SNAC 濃度
- $t_{max,sema,SS}$：定常状態（Day 67、68 及び 69）の 1 投与間隔（0～24 時間）における最高血漿中セマグルチド濃度到達時間
- $t_{max,SNAC,SS}$：定常状態（Day 67、68 及び 69）の 1 投与間隔（0～24 時間）における最高血漿中 SNAC 濃度到達時間
- $t_{½,sema,SS}$：定常状態でのセマグルチドの終末相の半減期
- $t_{½,SNAC,SS}$：定常状態での SNAC の終末相の半減期

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイント

- ベースラインから投与後 10 週（Day 69）までの空腹時血糖値、C-ペプチド、インスリン、グルカゴン及び $HbA1_c$ の変化
- ベースラインから投与終了時までの身体測定（体重、BMI 及びウエスト周囲径）の変化
- ベースラインから投与終了時までのインスリン抵抗性〔インスリン抵抗性（HOMA-IR）及び β 細胞機能（HOMA-B）〕の変化

プライマリーエンドポイントの統計的提示：有害事象

プライマリーエンドポイントは安全性解析対象集団を用いて要約した。健康被験者については、2 種類のプラセボ投与のそれぞれで併合した。欠測データの補完は行わなかった。

安全性に関するセカンダリーエンドポイントの統計解析及び提示

治験薬投与下で発現した低血糖（以下、低血糖とする）について、低血糖を 1 件以上発現した被験者数（N）及びその割合（%）、発現件数（E）を示した。バイタルサイン（心拍数、収縮期及び拡張期血圧、体温）、心電図、身体所見、安全性に関する臨床検査項目及び抗セマグルチド抗体については、投与群ごと及び来院時期ごとに記述統計量を用いて要約した。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの統計解析及び提示

$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$ は標準的なモデルによらないノンコンパートメント法を用い、台形法を用いて算出した。$C_{max,sema,SS}$ 及び $C_{max,SNAC,SS}$ はすべての有効濃度の最高値とし、$t_{max,sema,SS}$ 及び $t_{max,SNAC,SS}$ は、この C_{max} の実際の測定時点とした。

消失速度定数（λ_z）は濃度－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、 終末相の消失半減

期（$t_{½}$）は $t_{½}=\log 2/\lambda_z$ として算出した。
プラセボの投与を受けた被験者は薬物動態に関するエンドポイントの解析から除外した。健康被験者及び2型糖尿病のコホートは、投与群ごとに併合しなかったため、下記の投与群間の比は各コホート内で推定した平均値の比となる。
定常状態における経口セマグルチドの薬物動態プロファイルの評価のため、Day 67、68 及び 69 の $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ を対数変換し、投与群を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて解析した。このモデルでは、各投与群での異なる変動（被験者内変動及び被験者間変動）考慮している。推定した最小二乗平均値を元のスケールに逆変換し、95%信頼区間と共に示した。以下の投与群間の比を推定した。

- Oral 40 vs. Oral 20
- Oral T2D vs. Oral 40

Day 67、68 又は 69 の $C_{max,sema,SS}$ についても同様のモデルを用いた。
定常状態における経口セマグルチドの被験者内変動及び被験者の総変動を評価するため、Day 67、68 又は 69 の $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ を対数変換し、投与群を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて解析した。このモデルでは、各投与群での異なる変動（被験者内変動及び被験者間変動）考慮している。このモデルでは、被験者内変動を測定誤差の分散の推定値として求め、被験者間変動を変量効果とした被験者の分散の推定値として求めた。被験者の総変動は被験者内変動及び被験者間変動の合計とした。Day 67、68 又は 69 の $C_{max,sema,SS}$ についても同様のモデルを用いた。
この他の薬物動態に関するエンドポイントは記述統計量を用いて評価した。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの統計解析及び提示

予定された解析は共分散分析モデルに基づくものであったが、試験期間中に 15 例が試験を脱落したため、当初予定されたベースライン及び投与終了時の値ではなく、薬力学的作用に関するエンドポイントに対するすべての来院時の値を用いて MMRM モデルを用いて解析を実施することとした。このモデルには予定通り同じ共変量を含めたが、各プラセボ群内のコホート間の差を比較できるようにするため、コホートの効果を含めたモデルと含めないモデルの両方を用いることとした。

- 薬力学的作用に関するエンドポイントは MMRM を用いて解析した。このモデルには治療、来院及びコホートを固定効果、ベースラインの薬力学的作用パラメータを共変量として含めた。ベースラインのパラメータの効果がコホート及び来院によって異なることを考慮した。また、治療効果がコホート及び来院によって異なることを考慮した。同一被験者内の測定値に対し、無構造共分散行列を仮定する。
- コホート間の効果の差を考慮するため、パラメータごとにモデルを 2 回適用した。モデル A では、コホートはセマグルチド 20 mg の健康被験者、セマグルチド 40 mg の健康被験者及び 2 型糖尿病患者の値を採用した。実際には、健康被験者の 2 つのコホートにおいてはプラセボに対する反応が異なると仮定し、治療効果は対応するプラセボと比較して推定した。モデル B では、コホートは健康被験者及び 2 型糖尿病患者の値を採用した。実際には、セマグルチド 20 mg の健康被験者と 40 mg の健康被験者を比較するため、2 つの健康被験者のコホートにおいてプラセボを投与した健康被験者を併合した。いずれのモデルでも、セマグルチド 40 mg の 2 型糖尿病患者は、プラセボの 2 型糖尿病患者と比較した。
- このモデルを用いて各投与群の調整後の平均値及び 95%信頼区間を求めた。同様に、投与群間の差及び 95%信頼区間を求めた。
- 空腹時 C-ペプチド、グルカゴン、HOMA-IR、HOMA-B 及び空腹時インスリンについては、解析前にデータを対数変換し、結果は逆変換して幾何平均及び比を示した。これ以外は同じ解析を用いた。

被験者背景：

	20 mg sema healthy	40 mg sema healthy	Placebo healthy	SNAC-placebo healthy
Number of Subjects	16	32	18	18
Age (years)				
N	16	32	18	18
Mean (SD)	49.4 (9.5)	40.8 (10.7)	46.4 (14.5)	45.7 (10.5)
Median	51.0	40.0	48.0	48.5
Min ; Max	29.0 ; 62.0	25.0 ; 63.0	23.0 ; 64.0	25.0 ; 61.0
Ethnicity, N (%)				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	16 (100.0)	32 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)
Sex, N (%)				
Male	16 (100.0)	32 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)
Ethnic Origin, N (%)				
White	16 (100.0)	30 (93.8)	18 (100.0)	18 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Oth. Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.1 (2.7)	25.5 (2.5)	26.5 (1.9)	25.8 (2.6)
Median	26.6	25.5	26.3	26.4
Min ; Max	20.8 ; 30.0	21.3 ; 30.0	23.8 ; 29.7	20.8 ; 28.9
Body Weight (kg)				
Mean (SD)	84.2 (12.2)	83.9 (9.4)	83.6 (8.6)	81.9 (11.9)
Median	82.6	84.3	83.3	84.2
Min ; Max	68.2 ; 106.4	62.5 ; 100.4	72.5 ; 101.7	62.2 ; 102.3

	40 mg sema T2D	Placebo T2D	SNAC-placebo T2D	Total
Number of Subjects	11	6	6	107
Age (years)				
Mean (SD)	55.3 (8.1)	55.5 (11.3)	52.2 (6.1)	46.8 (11.7)
Median	56.0	60.5	53.0	48.0
Min ; Max	41.0 ; 64.0	34.0 ; 64.0	43.0 ; 58.0	23.0 ; 64.0
Ethnicity, N (%)				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	107 (100.0)
Sex, N (%)				
Male	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	107 (100.0)
Ethnic Origin, N (%)				
White	10 (90.9)	6 (100.0)	6 (100.0)	104 (97.2)
Black or African American	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Oth. Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	29.8 (2.4)	29.4 (4.2)	28.7 (3.9)	26.6 (3.0)
Median	30.3	28.6	29.6	26.8
Min ; Max	26.0 ; 33.9	25.0 ; 36.4	22.8 ; 33.0	20.8 ; 36.4
Body Weight (kg)				
Mean (SD)	92.4 (11.0)	97.9 (17.3)	96.7 (16.7)	85.9 (12.0)
Median	93.9	93.4	104.5	84.1
Min ; Max	79.0 ; 115.9	82.7 ; 118.0	73.1 ; 110.9	62.2 ; 118.0

N: Number of subjects
SD: Standard deviation
%: Proportion of subjects

有効性の結果：

薬物動態

定常状態における経口セマグルチド及び SNAC の曝露量に関する薬物動態の結果：

- セマグルチドの曝露量は経口セマグルチドの投与量の増加に伴い増加した。健康被験者におけるセマグルチド 40 mg と 20 mg の比は、$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ が 1.89（95%信頼区間：1.23; 2.92）、$C_{max,sema,SS}$ が 1.83（95%信頼区間：1.20; 2.79）であった。
- セマグルチド 40 mg の投与を受けた群では、セマグルチドの曝露量は健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であり、健康被験者と 2 型糖尿病患者の比は $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$（95%信頼区間：0.60; 1.66）及び $C_{max,sema,SS}$（95%信頼区間：0.61; 1.62）のいずれも 1.00 であった。
- セマグルチドの半減期は健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であり、半減期の幾何平均は 153～161 時間であった。
- セマグルチドの $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ の被験者の総変動はいずれの投与群でも同様であり、CV%は 64～84%であった。
- SNAC の曝露量は健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であった。
- 10 週間の投与期間に SNAC の蓄積は認められなかった。

薬力学的作用

経口セマグルチドのベースラインから投与終了時（Day 69）までの薬力学的作用：

- 健康被験者における空腹時血糖値は、プラセボと比較して経口セマグルチド 20 mg で 0.4 mmol/L（95%信頼区間：-0.73; -0.10）低下し、経口セマグルチド 40 mg で 0.4 mmol/L（95%信頼区間：-0.63; -0.07）低下した。2 型糖尿病患者における空腹時血糖値は、プラセボと比較して経口セマグルチド 40 mg で 2.6 mmol/L（95%信頼区間：-3.16; -2.06）低下した。
- 2 型糖尿病患者における HbA1c は、プラセボと比較して経口セマグルチド 40 mg で 1.5%（95%信頼区間：-1.77; -1.29）低下した。
- 健康被験者における体重は、プラセボと比較して経口セマグルチド 20 mg で 4.3 kg（95%信頼区間：-6.32; -2.1）、経口セマグルチド 40 mg で 7.2 kg（95%信頼区間：-8.90; -5.41）減少した。2 型糖尿病患者における体重は、プラセボと比較して経口セマグルチド 40 mg で 5.4 kg（95%信頼区間：-8.49; -2.30）減少した。
- 健康被験者における BMI（kg/m^2）は、プラセボと比較して経口セマグルチド 20 mg で 1.4（95%信頼区間：-1.98; -0.75）、経口セマグルチド 40 mg で 2.1（95%信頼区間：-2.66; -1.60）減少した。2 型糖尿病患者における BMI（kg/m^2）は、プラセボと比較して経口セマグルチド 40 mg で 1.8（95%信頼区間：-2.74; -0.85）減少した。
- 健康被験者におけるウエスト周囲径は、プラセボと比較して経口セマグルチド 40 mg で 7.5 cm（95%信頼区間：-9.95; -4.95）減少した。2 型糖尿病患者におけるウエスト周囲径は、プラセボと比較して経口セマグルチド 40 mg で 6.8 cm（95%信頼区間：-11.2; -2.37）減少した。
- 空腹時 C-ペプチド、インスリン又はグルカゴンについては、健康被験者及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、プラセボと比較してセマグルチドの投与後に変化はみられなかった。
- HOMA-IR 又は HOMA-B については、健康被験者及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、プラセボと

比較してセマグルチドの投与後に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

安全性の結果：

有害事象

- 有害事象を発現した被験者数は、健康被験者においてセマグルチド 20 mg 及び 40 mg で同様であり（それぞれ 88%及び 94%）、プラセボ及び SNAC-プラセボでも同様であった（それぞれ 89%及び 94%）。
- 経口セマグルチドの投与中に報告された有害事象は主に胃腸障害であり、最も高頻度に報告された事象は、悪心、嘔吐、おくび、腹痛、腹部膨満、腹部不快感、下痢、消化不良、鼓腸であった。
- 有害事象の大部分は軽度であった。中等度の有害事象を発現した健康被験者数は投与量の増加に伴い増加した（セマグルチド 20 mg 群では 56%、セマグルチド 40 mg 群では 72%）。重度の有害事象はセマグルチド 20 mg 群の健康被験者では報告がなかったが、セマグルチド 40 mg 群では 28%の健康被験者で報告された。
- セマグルチド群で有害事象を発現した被験者数は、2 型糖尿病患者及び健康被験者で同様であった（それぞれ 100%及び 88～94%）。2 型糖尿病患者において、中等度又は重度の有害事象を発現した被験者数は、セマグルチド群及びプラセボ群で同様であった（中等度の有害事象：それぞれ 55%及び 67%、重度の有害事象：ぞれぞれ 18%及び 17%）。
- 健康被験者における有害事象の発現件数は、プラセボ群（16 例 52 件）と比較して SNAC-プラセボ群（17 例 105 件）で 2 倍多かった。報告された有害事象は、主に胃腸障害であった。この傾向は 2 型糖尿病患者では認められなかった。
- 重篤な有害事象は 3 例 4 件報告された。
  - プラセボの投与を受けた 1 例の健康被験者で嘔吐が発現した。当該被験者は回復したが、試験を中止した。治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。
  - プラセボの投与を受けた 1 例の 2 型糖尿病患者で心房細動が発現した。当該被験者は回復したが、試験を中止した。治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。
  - セマグルチド 40 mg の投与を受けた 1 例の 2 型糖尿病患者で上腹部痛及び大動脈瘤が各 1 件発現した。最終来院時、上腹部痛は軽快し、大動脈瘤は回復していた。治験責任医師により治験薬との因果関係は上腹部痛が「可能性あり」、大動脈瘤が「なし」と判定された。

臨床検査

- リパーゼの増加を除き、臨床検査項目に系統的な変化はみられなかった。
  - 健康被験者では、経口セマグルチドの 10 週間の反復投与によりリパーゼの平均が増加したが、試験終了時には基準範囲上限未満となった。
  - 10 例の被験者で、基準値上限の 3 倍超のリパーゼが各 1 回認められた。膵炎の臨床的所見は認められず、すべての被験者が回復した。
- 試験終了時に、いずれの投与群においてもリパーゼの平均は基準範囲内であった。

抗体

- 抗セマグルチド抗体は認められなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- 脈拍の平均は、健康被験者ではプラセボと比較してセマグルチド（20 mg 及び 40 mg）の投与を受けた被験者で 8 拍／分増加し、2 型糖尿病患者ではプラセボと比較してセマグルチド 40 mg の投与を受けた被験者で 5 拍／分増加した。
- 健康被験者では、投与群にかかわらず、ベースラインから最終投与日までに収縮期血圧の系統的な変化はみられなかった。
- 2 型糖尿病患者では、プラセボと比較してセマグルチド 40 mg で収縮期血圧が 13 mmHg 低下した。
- 健康被験者及び 2 型糖尿病患者において、セマグルチド投与では拡張期血圧、心電図及び身体所見に系統的な変化はみられなかった。

低血糖

- 重大でない低血糖が 4 例の健康被験者（セマグルチド 20 mg 群 2 例、セマグルチド 40 mg 群 2 例）で 4

件、低血糖が 45 例の健康被験者で 107 件（そのうち 93 件は無症候性）、ADA の低血糖分類で分類できない低血糖が 4 例の被験者で 4 件報告された。 • 1 件の ADA の低血糖分類で分類できない低血糖は、プラセボの投与を受けた 2 型糖尿病患者で報告された。 • 重大な低血糖は報告されなかった。
結論： • 健康男性被験者及び男性 2 型糖尿病患者において、40 mg までのセマグルチド（SNAC 300 mg 含有）の 1 日 1 回、10 週間連続した経口投与は、安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。 • セマグルチド及び SNAC のいずれについても、定常状態での薬物動態特性は健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であった。 • 経口セマグルチドの薬力学的作用はベースラインから投与終了時まで認められた。健康被験者及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、プラセボと比較して空腹時血糖値、体重及びウエスト周囲径の低下が認められた。また、2 型糖尿病患者では HbA1c の顕著な低下がみられた。
本試験は、ヘルシンキ宣言（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Last amended by the 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996）及び ICG-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。

2.7.6.7 NN9924-3794

2.7.6.7.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01572753	UTN：U1111-1120-6776 EudraCT number：2010-019653-17
治験の標題： 健康男性被験者を対象とした持続型 GLP-1 アナログ製剤の最適な投与条件の検討 －健康男性被験者を対象とした、経口セマグルチド投与後に摂取する食事のタイミングならびに経口セマグルチド投与時の水の量の薬物動態特性への影響を検討する、1 施設、反復投与、非盲検、無作為割り付け試験－ *www.clinicaltrials.gov における*: Investigation of Optimal Dosing Conditions for NN9924 in Healthy Male 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）： なし	
治験期間： 2012 年 4 月 12 日～2012 年 9 月 8 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
目的： 主要目的： • 経口セマグルチドを 8 つの異なる投与条件下で 10 日間投与した後のセマグルチドの薬物動態を比較する。 副次的目的： • 経口セマグルチドを 8 つの異なる投与条件下で 10 日間投与した後の SNAC〔sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate〕の薬物動態を比較する。 • 健康男性被験者に対し、経口セマグルチドを8つの異なる投与条件下で10日間投与した後の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、経口セマグルチド（吸収促進添加剤 SNAC 含有）の、無作為割り付け、反復投与、1 施設、非盲検、並行群間、8 群による 2×4 要因デザインの薬物動態試験であった。各投与条件を 1 つの投与群で検討するために 8 つの並行投与群を設定した。被験者は 1:1:1:1:1:1:1:1 の割合で各投与群に無作為割り付けされた。被験者の主な来院は、スクリーニング来院、入院（Day 0）のための投与前来院、無作為割り付け（Day 1）、投与来院（Day 2～10）、投与後来院（Day 11～31）、事後調査来院であった。すべての投与群において、被験者は朝〔前夜は 0:00 以降空腹状態（投与前 2 時間は水分を摂取してはならない）〕に治験薬を投与した。被験者は投与後の空腹状態の期間中、食事及び水分を摂取してはならないとした。被験者は 1 日 1 回 10 日間投与した。すべての投与が 10 日間確実に投与条件を満たしていることを確認するために治験実施施設で行われた。また、被験者は投与日（来院 2、Day 1）の 2～21 日前の間にスクリーニング来院（来院 1）を行った。適格性が確認された被験者は初回投与のために再度来院し、経口投与の治験薬に無作為割り付けされ、投与を受けた。被験者の安全性をモニタリングするために投与の前日（Day 0）から Day 4 まで入院し、Day 5～Day 9 の朝は空腹状態で来院し、投与を受けた後に薬物動態測定のための採血を行った。最後の薬物動態の採血から 0～14 日後に追跡調査の来院を行った。治験参加期間は最長で 66 日間であった。	

計画及び解析された被験者数：
本試験では、計 306 例の健康男性被験者がスクリーニングされ（計画は 640 例）、うち 161 例が無作為割り付けされ（計画は 160 例）、151 例が試験を完了した（計画は 144 例）。計 20 例の投与例が各投与群に割り付けられる計画であった。実際には、120 mL/120 分の投与群に 21 例が割り付けられたことを除き、各投与群に 20 例が割り付けられた。また、50 mL/120 分及び 120 mL/15 分の投与群では 19 例が投与を受けたことを除き、各投与群で 20 例が投与を受けた。すべての被験者の内訳を以下に示す：

	計 N (%)
スクリーニング	306
スクリーニング不適格	145
無作為割り付け前の中止	0
無作為割り付け	161 (100.0)
治験薬投与	158 (98.1)
無作為割り付け時／後の中止	10 (6.2)
有害事象	5 (3.1)
治験実施計画書不遵守	1 (0.6)
中止基準	4 (2.5)
試験完了	151 (93.8)
Full Analysis Set	158 (98.1)
安全性解析対象	158 (98.1)

N: Number of subjects; %: Proportion of randomised subjects

診断及び主要な組入れ基準：
本試験は、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、治験責任医師により健康と判断された男性被験者を組み入れた。被験者は、年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI（kg/m^2）18.5～30.0 であった。

主な除外基準：治験薬又は関連する薬剤に対し過敏症を有する被験者、生命に危機を及ぼすように疾患又は臨床的に問題となる病歴、収縮期血圧 140 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超の被験者、基底細胞癌又は皮膚の扁平上皮細胞癌を除く癌を（過去又は現在）有する被験者、甲状腺髄様癌の病歴又は家族歴を有する被験者、多発性内分泌腫瘍症 2 型の病歴を有する被験者、カルシトニン 50 ng/L 以上の被験者、慢性膵炎又は特発性急性膵炎の病歴を有する被験者又は過去に虫垂切除術を除く胃腸の手術を行った被験者。本試験では、生殖能力があり非常に効果的な避妊法を自身及び妊娠していないパートナーに使用する意思がない男性は除外された。また、本試験に参加する被験者はスクリーニングの 90 日前以内（又は治験薬の半減期の 5 倍）にいかなる治験薬の投与も受けておらず、他の臨床試験にも参加していないことが条件であった。被験者は、投与の 3 週間前以内に処方薬又は（日常的なビタミン剤を除く）非処方薬を使用してはならなかった。パラセタモール又はアセチルサリチル酸の随時使用は可能であった。その他の除外基準として、次の臨床的に問題となる以下の異常所見があるが、これらに限らない：

- アミラーゼ、リパーゼ及び血清クレアチニンが基準値の上限を超えている被験者
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）及び γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GT）が基準値の上限の 1.5 倍を超えている被験者
- 血小板数が基準値の下限の 0.75 倍未満又は上限の 1.25 倍を超えている被験者
- 白血球数が 3.0～11.0×10^9/L の基準範囲から外れている被験者（基準値：3.91～8.77×10^9/L）
- ナトリウムが 130.0～150.0 の基準範囲から外れている被験者（基準値：136～145 mmol/L）
- カリウムが 3.0～5.5 mmol/L の基準範囲から外れている被験者（基準値：3.5～5.1 mmol/L）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）を 1 日 1 回 10 日間、経口投与した。セマグルチド（SNAC 300 mg 含有）は 15 mL の duma 容器（乾燥剤付きの蓋）に包装されていた。各容器に 10 錠含まれており、被験者ごとに指定されていたため、各被験者が常に同じ容器の治験薬を用いた。治験薬の詳細を以下に示す：

治験薬	投与量	ロット番号	有効期限
セマグルチド	各 duma 容器に 10 mg の錠剤が 10 錠	B2RA001	2012 年 10 月 25 日

投与期間：
すべての投与群において投与期間は 10 日間であった。これにより定常状態の曝露量が得られるとは予想されなかったが、経口セマグルチドでみられる日間変動を抑えることはできると考え、薬物動態の大部分の検体において、セマグルチドの定量限界（約 2 nM）を超える曝露量が得られると予測された。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験では対照薬は設定されなかった。

評価基準：有効性
薬物動態の評価には、セマグルチド及び SNAC の血液検体のバイオアナリシスを含めた。セマグルチド及び SNAC の血中濃度を分析するために、それぞれ計 63 及び 26 検体が採取された。

評価基準：安全性
- 有害事象、低血糖、心電図、身体所見、臨床検査パラメータ〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（カルシトニン）及び空腹時血糖値〕

統計手法：
プライマリーエンドポイント
本試験の主要目的は、セマグルチドを 8 つの異なる投与条件下で 10 日間経口投与した後の semgalutide の薬物動態を比較検討することであった。なお、10 日間の投与後に定常状態に到達するとは予想されなかった。主要目的は、Day 10 におけるセマグルチド投与後 0～24 時間の濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h,Day10}$）に基づいて評価した。
プライマリーエンドポイントは、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。最終定量可能な検体以降の時点の値は $t_{½}$を用いて推定した。
$AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ は対数変換し、投与後の空腹期間、水の容量、ならびに空腹期間及び水の容量との交互作用を固定効果とした一般線形モデルを用いて解析した。全 28 の対比較における差を推定し、主効果である空腹期間、水の容量、ならびに空腹期間及び水の容量の交互作用の p 値を算出した。対数変換した $AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ の対比較における平均の差の推定値及び対応する両側 95%信頼区間を元のスケールに逆変換し、$AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ の比及び対応する信頼区間を示した。また、8 つの異なる投与条件下の平均（推定値）を、空腹期間及び水の容量に対する 3D グラフで示した。

薬物動態のセカンダリーエンドポイント
薬物動態に関するエンドポイントは、ノンコンパートメント法を用いて算出し、各エンドポイントにおいて投与開始からの実際の時間を適用した。
$C_{max,Day10}$ は、経口投与後のセマグルチドの最高濃度とし、$t_{max,Day10}$ は $C_{max,Day10}$ に対応する時点とした。
消失半減期（$t_{½}$）は、Day 10 のプロファイルに基づき算出された（$t_{½}=\ln 2/\lambda_z$）。λ_z は経口投与後のセマグルチド濃度—時間曲線の消失相における対数線形回帰を用いて推定した。
C_{trough} は、Day 2～Day 10 において、次の投与前の最後に測定したセマグルチド濃度から求めた。この値が定量限界を下回った場合には定量限界／2 とした。
R_{acc} は、$AUC_{0\text{-}24h,Day10}$／$AUC_{0\text{-}24h,Day1}$ として算出した。$AUC_{0\text{-}24h,Day1}$ は次の投与前における Day 1 に観察された濃度に対し台形法を用いて推定した。プロファイルの Day 1 におけるセマグルチド濃度がすべて定量限

界を下回った場合、そのプロファイルは評価不可であった。代わりに $AUC_{0\text{-}24h,Day1}$ に十分に低い値として ½×LLOQ× t_{max} で算出した値を与える事とした。ここで t_{max} は評価可能なプロファイルから得られた全 t_{max} の平均値である。

$AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ は、Day 10 における投与後 0～24 時間に観察された濃度から台形法を用いて算出した推定である。$AUC_{0\text{-}6h,Day10,SNAC}$ 及び $AUC_{0\text{-}last,Day10,SNAC}$ は、観察された濃度から台形法を用いて算出した推定で、エンドポイントは投与群及び被験者ごとに要約した。また、各プロファイルは投与群ごとに幾何平均によりグラフ化した。

$R_{acc,SNAC}$ は、$AUC_{0\text{-}6h,Day10,SNAC}$／$AUC_{0\text{-}6h,Day1,SNAC}$ として算出した。ここで $AUC_{0\text{-}6h,Day1,SNAC}$ は、Day 1 に観察された濃度から台形法を用いて算出した推定値である。

$C_{max,Day10,SNAC}$ は、SNAC の最高濃度から求め、$t_{max,Day10,SNAC}$ は $C_{max,Day10,SNAC}$ に対応する時点とした。

セカンダリーエンドポイントの統計解析

薬物動態エンドポイントに次の正式な統計解析を行った：

$C_{max,Day10}$ は対数変換し、、投与後の空腹期間、水の容量、ならびに空腹期間及び水の容量との交互作用を固定効果とした線形正規モデルを用いて解析した。全 28 の対比較の差を推定し、主効果である空腹期間、水の容量、ならびに空腹期間及び水の容量との交互作用の p 値を算出した。対数変換した $C_{max,Day10}$ の対比較の差の推定値及び対応する両側 95%信頼区間を元のスケールに逆変換し、$C_{max,Day10}$ の比を示した。さらに、以下の散布図を作成した：

- $C_{max,Day1,SNAC}$ と $AUC_{0\text{-}24h,Day1}$
- $C_{max,Day1,SNAC}$ と $C_{max,Day1}$
- $AUC_{0\text{-}24h,Day1,SNAC}$ と $AUC_{0\text{-}24h,Day1}$
- $AUC_{0\text{-}24h,Day1,SNAC}$ と $C_{max,Day1}$

R_{acc}、$AUC_{0\text{-}6h,Day10,SNAC}$ 及び $C_{max,Day10,SNAC}$ に対しても同様のモデルを適用した。
その他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。

安全性のセカンダリーエンドポイント

安全性及び忍容性を評価するための補足的なセカンダリーエンドポイントは、有害事象、低血糖、バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査パラメータ〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（カルシトニン）及び空腹時血糖値〕であった。

安全性エンドポイントを集計し、一覧に表示し、いくつかのパラメータをグラフを用いて提示した。すべての安全性のエンドポイントを記述的に要約し、安全性解析集団を用いて解析した。正式な統計的仮説検定及び欠測値の補完は行わなかった。

悪心を報告した被験者の割合を Day ごとに示した散布図を作成した、該当する場合には、嘔吐についても同様に作成した。また、各投与条件において悪心の期間を個別に示した散布図を作成した。

被験者背景：

本試験に計 158 例の健康男性被験者が組み入れられた。年齢 19～55 歳、平均体重 82.1 kg、及び平均 BMI（kg/m^2）は 25.2 であった。2 例を除いた 156 例が白人、1 例が黒人／アフリカ系アメリカ人、及び 1 例が「その他」であった。

有効性の結果：

セマグルチドの薬物動態

- 投与時に摂取した 2 つの水の容量（50 及び 120 mL）は、セマグルチドの $AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ 及び $C_{max,Day10}$ を指標とした、セマグルチドの曝露量に対して統計的に有意な影響を与えなかった。
- $AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ を指標としたセマグルチドの曝露量は、投与後の空腹期間が長いほど統計的に有意に増加した。比の推定値は以下のとおり：
  - 投与後の空腹期間が 120 分及び 60 分の間：1.35 (95% CI: 0.96;1.89)

- 投与後の空腹期間が 120 分及び 30 分の間：1.68 (95% CI: 1.20;2.34)
- 投与後の空腹期間が 120 分及び 15 分の間：3.33 (95% CI: 2.38;4.66)
- 投与後の空腹期間が 60 分及び 30 分の間：1.25 (95% CI: 0.90; 1.73)
- 投与後の空腹期間が 60 分及び 15 分の間：2.47 (95% CI: 1.77; 3.45)
- 投与後の空腹期間が 30 分及び 15 分の間：1.98 (95% CI: 1.43;2.75)

Post-hoc 解析によると、120 分及び 30 分の間、120 分及び 15 分の間、60 分及び 15 分の間、30 分及び 15 分の間に統計的な有意差が認められた。

- セマグルチドの曝露量は、$C_{max,Day10}$（幾何平均の範囲：9.1～29.4 nmol/L）を指標とした場合、投与後の空腹期間が長いほど統計的に有意に増加した。
- $t_{max,Day10}$ は、投与後の空腹期間が長いほど増加した（中央値の範囲：0.5～2.3 時間）。
- Day 10 における $t_{1/2}$ の幾何平均の範囲は、150.43～158.57 時間であった。
- C_{trough} 値の幾何平均に基づき、投与期間中にセマグルチドの累積が示唆された。R_{acc} 値からは、すべての投与群において、時間の経過に伴うセマグルチドの累積が示唆された。

SNAC の薬物動態

- 投与時に摂取した 2 つの水の容量（50 及び 120 mL）は、SNAC の $AUC_{0\text{-}24h,Day10}$ 及び $C_{max,Day10}$ を指標とした、SNAC の曝露量に対して統計的に有意な影響を与えなかった。
- SNAC の曝露量は、最も短い空腹期間（8 つの異なる投与条件下の投与群で、$AUC_{0\text{-}6h,Day10,SNAC}$ の幾何平均の範囲：717.4～1069.1 ng*h/mL、$C_{max,Day10}$ の平均の範囲は 505.0～1392.1 ng/mL）で最も高かった。
- $t_{max,Day10,SNAC}$ は、空腹期間及び水の容量に依存しないことが示唆された（中央値の範囲：0.4～0.7 時間）。
- SNAC の累積は示されなかった（R_{acc} の幾何平均の範囲：1.0～1.4）。最後の投与から 24 時間後に定量限界を上回った SNAC の値はなかった。

安全性の結果：

健康男性被験者を対象とした、本試験の期間中及びセマグルチド 10 mg（経口投与、SNAC 300 mg 含有）の 10 日間投与後に、安全性に関する以下の結論がえられた：

有害事象

- 計 134 例（85%）が計 599 件の有害事象を報告した。
- 計 27 例（9.5%）が治験薬との因果関係が「あり」の有害事象を報告し、534 例（81%）が「可能性あり」の有害事象を報告した。
- 最も多く報告された有害事象の器官別大分類は、「胃腸障害」（60.8%）、「代謝及び栄養障害」（36.1%）ならびに「神経系障害」（32.9%）であった。
- 報告された有害事象の多くは、軽度又は中等度であった。
- 本試験では重篤な有害事象が 1 件報告された。1 例の被験者が投与終了から 6 日後に重度の急性胃炎を報告した。当該被験者は同日に回復した。治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 5 例が有害事象により試験を中止した。これらは胃腸障害の有害事象であり、特に注目すべき医学的事象（MESI）として報告された。
- 本試験では 10 例 15 件の MESI が報告され、そのうち 4 件は投与開始前の発現であった。投与開始後に発現した 11 件の MESI のうち、9 件は胃腸障害の有害事象（「悪心」、「嘔吐」及び「腹痛」）であり、2 件は「リパーゼ増加」であった。

安全性に関する臨床検査及び空腹時血糖値

- 臨床検査及び空腹時血糖値において、臨床的に問題となる影響又は変化はみられなかった。

- 治験薬の投与を受けた 2 例では、基準値上限の 3 倍を超えるリパーゼの増加がみられたが、 投与条件又は投与後の空腹期間による影響はみられなかった。両被験者のアミラーゼはわずかに増加していた。膵炎の症状を示す被験者はいなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- 臨床的に問題となる所見はなかった。バイタルサインにおいては、Day 1～Day 10 の投与前の脈拍数の全体的な増加量の平均は 7.4 bpm（範囲：−23.0; 25.0 bpm）であったが、本試験の期間中においてはこの脈拍数の増加による臨床的な影響はなかった。

低血糖

- 無症候性低血糖（被験者の10.8%）及び相対的低血糖（被験者の1.3%）の発現は少なかった。重大な低血糖又は確定低血糖（重大又は重大でない）は報告されなかった。

結論：

- 投与後の空腹期間が長いほど、セマグルチドの曝露量が高かった。
- 検討した 2 つの水の容量により、セマグルチドの曝露量が異なることは示唆されなかった。
- 予想されたように、各投与群において、定常状態前のレベルでのセマグルチドの曝露量の累積がみられた。
- SNAC の経時的な累積はみられなかった。
- SNAC の曝露量は、投与後の空腹期間が短いほど高かった。
- 最も多く報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった（被験者の約 61%）。
- 予期されない安全性所見はなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989, and the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996. 1996）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。

本臨床試験概要に掲載している結果は、2012 年 10 月 24 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

2.7.6.8 NN9924-4154

2.7.6.8.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02172313	UTN：U1111-1149-8127 EudraCT number：2013-004707-39
治験の標題： 健康被験者における経口セマグルチドの薬物動態に対する食事の影響	
治験責任医師名： 本試験では治験責任医師は 1 名であった。当該医師が本試験の治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）に任命された。 [redacted], Germany	
治験実施施設： 本試験はドイツの 1 施設で実施された。 [redacted], Germany.	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2014 年 6 月 20 日～2014 年 10 月 15 日	**開発のフェーズ：** 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2014 年 12 月 17 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
目的： **主要目的** ***食事の影響*** • 摂食及び絶食状態での経口セマグルチド投与後のセマグルチドの薬物動態を比較する。 **副次的目的** ***食事の影響*** • 摂食及び絶食状態での経口セマグルチド投与後の sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate（SNAC）の薬物動態を比較する。 ***第 2 相投与条件（対照投与条件）へのブリッジング*** • 摂食状態及び対照投与条件下での経口セマグルチド投与後のセマグルチド及び SNAC の薬物動態を比較する。 • 絶食状態及び対照投与条件下での経口セマグルチド投与後のセマグルチド及び SNAC の薬物動態を比較する。 ***安全性及び忍容性*** • 経口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、男女の健康被験者を対象として、SNAC を含有した錠剤の経口セマグルチドの薬物動態特性に対する食事の影響を検討する、1 施設、無作為割り付け、非盲検、反復投与、並行群間試験であった。本試験では 3 つの投与群（摂食状態群、絶食状態群及び対照投与条件群）を設け、3 つの異なる投与条件を用いた。被験者は各群に 1：1：1 の割合で無作為割り付けされた。すべての被験者に経口セマグルチド 5 mg を 5 日間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 5 日間投与した（10 日間連続投与）。胃腸障害に分類される有害事象（GIAE）による不快感を軽減するため、セマグルチド 5 mg 及び 10 mg の用量漸増期から開始した。	

摂食状態群では、被験者は夜間 10 時間の絶食後に高脂肪高カロリー食を摂取し、240 mL の水でセマグルチドを服用した後、4 時間絶食した。絶食状態群では、被験者は夜間 10 時間の絶食後に 240 mL の水でセマグルチドを服用した後、4 時間絶食した。対照投与条件群では、実施中の第 2 相試験に用いた投与方法に準じて、被験者は夜間 6 時間の絶食後に 120 mL の水でセマグルチドを服用した後、30 分間絶食した。投与後の絶食期間中の飲食は不可とした。被験者は 1 日 1 回、10 日間の投与を行い、10 日間の投与期間を通じて投与条件が守られることを確認するため、すべての投与は治験実施施設で行った。

計画及び解析された被験者数：

健康被験者 116 例がスクリーニングされ、そのうち 78 例（各群 26 例）が無作為割り付けされた（計画された被験者数は 78 例）。78 例すべてが治験薬の投与を開始した。計 77 例が試験を完了し、摂食状態群の 1 例が細菌感染の有害事象により試験を中止した。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 男性又は女性。年齢：18～75 歳（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：18.5～29.9
- スクリーニング時の既往歴、身体所見、ならびにバイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

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。妊娠可能な女性は治験期間中及び経口セマグルチドの最終投与後 5 週間は効果的な避妊法を行わなければならない。効果の高い避妊法（インプラント、避妊注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正しく使用した場合の年間失敗率が 1%未満の避妊法）のみが許容される。
- 悪性腫瘍、糖尿病、臨床的に問題となる心血管系、呼吸器、代謝、腎、肝、胃腸、内分泌、血液、皮膚、性病、神経及び精神疾患、もしくはその他の重大な疾患の既往歴を有する又は併発している被験者（治験責任医師の判断による）
- 食道、胃、十二指腸、胆嚢、膵臓又は腸の切除を伴う侵襲的処置及び矯正処置など消化管手術の既往歴のある被験者。ただし、虫垂切除術、ヘルニア手術、ポリープ摘除術、生検、大腸内視鏡検査及び胃内視鏡検査などの簡単な手術及び診断検査は除く。
- 入院中、禁煙又はニコチン代替製品の使用を実施することができない又はその意思がない被験者
- 過去 1 ヵ月以内に 25 mL を超える採血、又はスクリーニングの前 3 ヵ月の間に 400 mL を超える血液又は血漿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：

本試験で使用した被験薬は SNAC 300 mg を含有する経口セマグルチドの錠剤であり、1 日 1 回経口投与した。すべての被験者は、経口セマグルチド 5 mg を 5 日間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 5 日間投与した。

治験薬	ロット番号	使用期限
セマグルチド 5 mg（錠剤）	C2RI109	2015 年 11 月 19 日
セマグルチド 10 mg（錠剤）	C2RI055	2015 年 6 月 26 日

投与期間：

本試験の投与期間は 10 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験では対照薬を使用していない。

評価基準：**薬物動態**

経口セマグルチドの 10 回目の 1 日 1 回投与後のセマグルチド及び SNAC の血漿中濃度

評価基準：安全性

有害事象、低血糖、バイタルサイン、心電図、安全性に関する臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査、カルシトニン及び尿検査）、及び身体所見

統計手法：

症例数の設定

症例数は、t 分布から求めた両側 95%信頼区間（CI）を用いて摂食状態群と絶食状態群の $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の比の精度に基づいて計算した。プライマリーエンドポイントのばらつきが男性被験者と女性被験者で同じであると想定し、健康男性被験者を対象とした投与条件を検討する NN9924−3794 試験に基づいて、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の標準偏差 0.60 を本試験の症例数の計算に用いた。2 つの投与群のそれぞれにおいて Day 10 の評価可能なプロファイルが 24 例分あれば、両群の $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の比 R の 95%信頼区間が 80%以上の確率で（0.68*R ; 1.46*R）の範囲内になると考えられる。NN9924-3794 試験の中止・脱落率が約 7%であり、本試験でも同様の中止・脱落率になると想定し、摂食状態群及び絶食状態群にそれぞれ 26 例を無作為割り付けする予定とした。対照投与条件群には同数の被験者を組み入れることとした。以上より、本試験では計 78 例を無作為割り付けすることとした。

解析対象集団の定義

最大の解析対象集団は、無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。薬物動態エンドポイントの解析は、最大の解析対象集団を用い、安全性エンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づいて行った。

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は、10 回目の 1 日 1 回投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-24h,sema,Day10}$）とした。$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ は測定値及び実際の測定時間に基づいて線形台形法を用いて算出した。24 時間時点が欠測で、24 時間以降に濃度測定可能な結果が得られた場合には、線形外挿により 24 時間時点の値を補完した。この値は AUC の計算にも用いた。最終定量可能時点が 24 時間以前であった場合には、最終定量可能時点後の最初の値に定量下限値（LLoQ）の 2 分の 1 の値を用い、その後の検体は 0 に設定して補完した。最終定量可能時点前の LLoQ 未満の値には LLoQ/2 を与えた。

プライマリーエンドポイントの解析は当初、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ を従属変数、投与群（3 水準）及び性別を固定因子とする線形正規モデル〔分散分析（ANOVA）〕により実施される予定であった。摂食状態群の 14 例のプロファイルではセマグルチドに関するすべて値が LLoQ 未満であったため、$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ を算出することができず、このグループを解析の対象から除外した。その代わりに、プライマリーエンドポイントの解析は対数変換した $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ を従属変数、投与群（3 水準ではなく 2 水準）及び性別を固定因子とする線形正規モデル（ANOVA）を用いて絶食状態群及び対照投与条件群で実施した。対数変換した $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の平均の群間差を推定し、元のスケールに逆変換し、その比と対応する 95%信頼区間を示した。

セカンダリーエンドポイント

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

$AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$ は測定値及び実際の測定時間に基づいて線形台形法を用いて算出した。最終定量可能時点（t_z）が 24 時間以上前であり、終末相が開始したと判断でき、$t_{1/2}$ を推定することができた場合には、$t_{1/2}$ 及び最終定量可能時点での予測濃度を用いて t_z 後の AUC を求めることとした。これができなかった場合には、最終定量可能時点後の最初の値に LLoQ/2 を用い、その後は 0 とした。最終定量可能時点前の LLoQ 未満の値には LLoQ/2 を与えた。

$C_{max,sema,Day10}$ 及び $C_{max,SNAC,Day10}$ はそれぞれ 10 回目の 1 日 1 回投与後 0 時間～24 時間以内のセマグルチド及び SNAC のすべての有効な濃度の最高値とした。$t_{max,sema,Day10}$ 及び $t_{max,SNAC,Day10}$ はそれぞれセマグルチド及び SNAC の最高濃度に到達した実際の時点とした。

$AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$ 及び $C_{max,SNAC,Day10}$ は、対数変換した $AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$ 又は $C_{max,SNAC,Day10}$ を従属変数、投与群（3 水準）及び性別を固定因子としたモデルを用いて別々に解析した。これ以外の薬物動態に関するセ

カンダリーエンドポイントの $t_{max,sema,Day10}$、$t_{max,SNAC,Day10}$ 及び $t_{½,sema,Day10}$ は、記述統計量を用いて投与群別に要約した。SNAC の終末相の消失プロファイルが不明であったため、$t_{½,sema,Day10}$ を推定できなかった。

安全性に関するセカンダリーエンドポイント

- Day 1 から事後調査来院（Day 32～45）終了までの治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event）の発現件数
- Day 1 から事後調査来院（Day 32～45）終了までの低血糖の発現件数
- バイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧、体温）、心電図、安全性に関する臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）のベースラインから投与終了までの変化
- 身体所見のベースラインから投与終了までの変化

安全性に関するセカンダリーエンドポイントは安全性解析対象集団に基づいて記述的に要約した。これらのエンドポイントについては正式な統計解析は実施しなかった。有害事象及び重篤な有害事象の概要（治験薬投与下で発現した有害事象、非治験薬投与下で発現した有害事象、重篤な有害事象、死亡例数、重症度別の有害事象、因果関係別の有害事象、いずれも該当する場合）を示した。さらに、器官別大分類及び基本語別の要約表を作成した。治験薬投与下で発現した低血糖の要約を米国糖尿病学会（ADA）の定義及びノボ ノルディスク社のカテゴリーを考慮して、すべての低血糖及び重症度別の低血糖に分類し、概要として示した。低血糖の一覧も示した。

被験者背景：

性別による層別割り付けを行ったため、3 つの投与群とも、男性被験者数と女性被験者数は同じであった。年齢は、摂食状態群及び対照投与条件群（平均年齢：それぞれ 55.7 歳、49.3 歳）よりも絶食状態群（平均年齢：60.4 歳）が高い傾向がみられた。BMI（kg/m^2）の平均に群間差はみられなかった（24.7～24.9）。被験者の大部分は白人であり（94.9%）、1 例がアジア人、3 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

薬物動態の結果：

セマグルチドの薬物動態

食事の影響

- 経口セマグルチド投与後のセマグルチドの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$ 及び $C_{max,sema,Day10}$）は、絶食状態群に比べて摂食状態群で顕著に小さかった。
  - 摂食状態群では投与後にセマグルチドの曝露はほぼみられなかった（26 例中 14 例において LLoQ を超える濃度が認められなかった）

第 2 相投与条件（対照投与条件）へのブリッジング

- セマグルチドの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$ 及び $C_{max,sema,Day10}$）は対照投与条件群に比べて絶食状態群で 41%大きかった〔絶食状態群と対照投与条件群の比の推定値は、$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$ が 1.41（95%信頼区間[0.96; 2.07]、p=0.0824〕、$C_{max,sema,Day10}$ が 1.41（95%信頼区間[0.96; 2.08]、p=0.0804）〕。
- $t_{max,sema,Day10}$ は対照投与条件群（中央値：1.00 時間）に比べて絶食状態群（中央値：1.75 時間）で長かった。
- $t_{1/2,sema,Day10}$ の幾何平均は、絶食状態群で 159.58 時間、対照投与条件群で 152.36 時間であった。

SNAC の薬物動態

食事の影響

- SNAC の曝露量は絶食状態群に比べて摂食状態群で小さかった〔摂食状態群と絶食状態群の比の推定値は、$AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$ が 0.85（95%信頼区間[0.75; 0.97]、p = 0.0174）、$C_{max,SNAC,Day10}$ が 0.75（95%信頼区間[0.54; 1.06]、p=0.0995〕〕。
- $t_{max,SNAC,Day10}$ は絶食状態群（中央値：0.50 時間）に比べて摂食状態群（中央値：2.00 時間）で長かった。

第 2 相投与条件（対照投与条件）試験へのブリッジング

- SNAC の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$）は摂食状態群と対照投与条件群で同様であった〔摂食状態群と対照投与条件群の比は 0.99（95%信頼区間[0.87; 1.13]、p=0.8591）〕。
- $C_{max,SNAC,Day10}$ は対照投与条件群に比べて摂食状態群で低かった〔摂食状態群と対照投与条件群の比の推定値は 0.56（95%信頼区間[0.40; 0.78]、p=0.0010）〕。

- SNAC の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$）は対照投与条件群に比べて絶食状態群で大きかった〔絶食状態群と対照投与条件群の比の推定値は 1.16（95%信頼区間[1.02; 1.32]、p=0.0256）〕
- $C_{max,SNAC,Day10}$ は対照投与条件群に比べて絶食状態群で低いと考えられたが、統計的有意差はみられなかった〔（絶食状態群と対照投与条件群の比の推定値は 0.74（95%信頼区間[0.53; 1.04]、p = 0.0779）〕。
- $t_{max,SNAC,Day10}$ は対照投与条件群（0.67 時間）に比べて摂食状態群（中央値：2.00 時間）で長かった。
- $t_{max,SNAC,Day10}$ は絶食状態群と対照投与条件群で同様であった（それぞれ 0.50 時間、0.67 時間）。

安全性の結果：

有害事象

- 50 例（64.1%）の被験者で 167 件の有害事象が報告された。有害事象を発現した被験者は、絶食状態群及び対照投与条件群（それぞれ 73.1%、69.2%）に比べて摂食状態群（50.0%）で少なかった。
- 摂食状態群での有害事象の発現件数は、絶食状態群及び対照投与条件群の約半数であった（30 件 vs 71 件及び 66 件）
- 摂食状態群及び絶食状態群で最も高頻度に報告された有害事象は神経系障害及び胃腸障害であり、対照投与条件群で最も高頻度に報告された有害事象は神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害であった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。重度の有害事象として、絶食状態群の 1 例の被験者で頭痛が認められた。
- 本試験では死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。
- 摂食状態群の 1 例の被験者は、有害事象「左腕の細菌感染」により試験を中止した。

安全性に関する臨床検査項目及び空腹時血糖値

- 臨床検査項目及び空腹時血糖値に臨床的に問題となる変化及び系統的な変化はみられなかった。
  - ベースライン、投与終了時及び事後調査において、リパーゼ及びアミラーゼの平均は基準値上限（UNL）を下回っていた。

バイタルサイン、身体所見及び心電図

- 血圧、身体所見及び心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。
- 脈拍数のベースラインから投与終了までの変化量の平均は、摂食状態群で−0.8 拍/分、絶食状態群で+6.8 拍/分、対照投与条件群で+4.8 拍/分であった。しかしながら、本試験期間において、これらの脈拍数の変化は臨床的に問題となるものではなかった。

低血糖

- 本試験において重大な又は血糖値確定低血糖は報告されなかった。
- 対照投与条件群の 2 例（7.7%）及び絶食状態群の 1 例（3.8%）の被験者で低血糖が認められ、いずれも無症候性低血糖と報告された。

結論：

- 摂食状態での投与時には、セマグルチドの曝露はほぼみられなかった。
- セマグルチドの曝露量は第 2 相試験に用いた対照投与条件に比べて絶食状態で 41%大きかった。
- SNAC の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$）は摂食状態と対照投与条件で同様であり、絶食状態で最も大きかった。
- SNAC の C_{max} は対照投与条件で最も高く、絶食状態がこれに次ぎ、摂食状態で最も低かった。
- 健康被験者における SNAC を含有した錠剤の経口セマグルチドの 1 日 1 回、10 日間連続の経口投与について、安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects. 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa. 1996）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年 5 月 1 日）及び 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。

2.7.6.9 NN9924-3957

2.7.6.9.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01619345	UTN：U1111-1123-7450 EudraCT number：2011-004162-14
治験の標題： 健康男性被験者を対象とした、シンチグラフィーによる NN9924 の薬物動態の検討	
治験責任医師名： [redacted], United Kingdom	
治験実施施設： [redacted], United Kingdom	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 2012 年 6 月 12 日～2012 年 8 月 31 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
目的： 主要目的： • 経口セマグルチド投与時の飲水量による錠剤崩壊時の解剖学的部位（胃又は近位小腸）への影響を検討する 副次的目的： • 2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後の薬物動態プロファイルに基づき、解剖学的部位（胃又は近位小腸）と錠剤崩壊速度の相関を検討する • 経口セマグルチド投与時の飲水量による錠剤崩壊速度への影響を検討する • 2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後のセマグルチドの薬物動態を比較する • 2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後の sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate（SNAC）の薬物動態を比較する • 2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後における、セマグルチドの薬物動態と薬剤の近位小腸への放出速度との相関を検討する • 2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後における、セマグルチドの薬物動態と水の近位小腸への放出速度との相関を検討する • 2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後の錠剤の食道中移動時間を比較検討する • 健康男性被験者における、2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後の安全性及び忍容性をさらに評価する	

治験方法：
本試験は、経口セマグルチド（SNAC 含有）投与時の飲水量の違いによる錠剤崩壊時の解剖学的部位への影響、ならびにセマグルチドの薬物動態と錠剤崩壊の生じる解剖学的部位及び崩壊速度との関連を検討する、1 施設、無作為割り付け、非盲検、クロスオーバー法、薬物動態試験であった。本試験の目的は、シンチグラフィーカメラによる非侵害的な画像技術を用いて評価された。健康男性被験者は、約 1.5 日の撮影期間（2 回）のために治験実施医療機関に来院した。被験者はクロスオーバー法により治験薬の投与を受け、初回の撮影期間には経口セマグルチド 10 mg を 50 mL の飲水量で単回投与し、第 2 回目の撮影期間には経口セマグルチド 10 mg を 240 mL の飲水量で単回投与した。錠剤及び水はそれぞれ、111 インジウム（^{111}In）及び 99 m テクネチウム（^{99m}Tc）で標識された。
被験者は 6 回来院した。来院 1 はスクリーニング来院であり、来院 2 の 2～28 日前に行われた。適格性が確認された被験者は、試験の part 1 として投与日の前日の夕方に入院した（来院 2 の Day −1）。この期間中、セマグルチドの 24 時間及び SNAC の 6 時間の薬物動態を測定するための採血を行い、投与後 4 時間までシンチグラフィーの撮影を実施し、安全性及び忍容性を評価した。投与後 5 時間（±1 時間）及び 9 時間（±1 時間）に標準的な混合食を提供した。また、投与後 14 時間（±1 時間）に任意の軽食を提供した。Day 2 の朝に被験者に朝食を提供し、24 時間の薬物動態測定の採血の後に退院した。来院 3 として被験者は Day 8 に再度来院し、安全性及び忍容性を評価した。
3～5 週間の wash-out 期間後、被験者は試験の part 2（来院 4 及び来院 5）の投与を開始し、part 1 と同様の来院及び評価項目を実施した。
Part 1 及び part 2 の投与来院（来院 2 及び来院 4）では、被験者は 8 時間以上の空腹期間の後（投与前 2 時間までは飲水は可とした）、朝に治験薬の投与を受けた。投与前 2 時間以降は水又は食事の摂取は不可とした。被験者は投与後 4 時間まで空腹状態を保つこととした。投与後 2 時間目に水（200 mL）を提供し、投与後 4 時間以降は自由な飲水を可とした。
被験者は最終投与から 21～25 日後に追跡調査来院（来院 6）を行った。各被験者の試験期間は約 13 週間であった。

計画及び解析された被験者数：
22 例が本試験を完了する計画であった。中止例を考慮し、26 例が割り付けされ、2 つの投与順序に 13 例ずつ割り付ける計画であった。被験者の内訳は以下の通りであった：

	合計 N(%)
スクリーニング	112
スクリーニング不適格	83
無作為割り付け前の中止	2
有害事象	1
中止基準	1
無作為割り付け	27 (100.00)
治験薬投与	26 (96.30)
無作為割り付け時／後の中止	3 (11.11)
有害事象	2 (7.41)
中止基準	1 (3.70)
試験完了	24 (88.89)
Full Analysis Set	26 (96.30)

安全性解析対象	26 (96.30)

N: Number of subjects, %: Proportion of randomised subjects

スクリーニングにおいて不適格であった理由は、健康状態が良くない被験者（選択基準 4）又は臨床的に問題となる臨床検査異常値が認められた被験者（除外基準 13）であった。
同意書に署名し来院 2（Day 2）を行った本試験の参加者の 2 例は、無作為割り付けされる前に中止した。1 例は無作為割り付け後に中止したが治験薬の投与を受けなかった。このことから、組み入れられた 29 例のうち 27 例が割り付けされ、26 例が治験薬の投与を受け、full analysis set 及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：
本試験は、既往歴、身体所見、心電図、バイタルサイン及び臨床検査に基づき、治験責任医師により健康と判断された男性被験者を組み入れた。被験者は、年齢 18 歳以上 64 歳以下、BMI（kg/m^2）18.5～30.0 であった。

主な除外基準：
- 非常に効率的な避妊法を 2 種類使用する意思がない被験者
- 過去 90 日以内に他の臨床試験に参加したことがある被験者
- 慢性疾患又は重大な疾患
- 投与開始前 3 ヵ月以内に GLP-1 受容体作動薬を使用した被験者
- 喫煙者
- 過去 1 ヵ月以内に血液又は血漿を献血した、又はスクリーニングの 12 週間前以内に 500 mL を超える量を献血した被験者

中止基準：
- 同意撤回：被験者はいつでも理由を問わずに本試験を中止する権利があった。
- 治験責任医師により安全性上の問題が認められた、又は、被験者又は治験責任医師により容認できないと判断される症状の被験者からの報告
- 治験責任医師の判断による安全性上の問題がある低血糖の投与中の発現
- 急性膵炎の診断（次の 3 項目のうち 2 項目以上発生：特徴的な腹痛、アミラーゼ及び／又はリパーゼが基準値の上限の 3 倍を超えた、又は CT／MRI に特徴的な所見がみられた）
- 治験責任医師の判断による、画像検査、薬物動態又は安全性データに影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書の逸脱の発生
- 治験薬の投与不遵守
- 治験責任医師の判断による、試験の結果に影響を及ぼすと考えられる併発疾患又は併用療法

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
^{111}In で標識された経口投与用イオン交換樹脂含有セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）錠剤。
ロット番号：110526/C。錠剤は、^{99m}Tc で標識された水と投与した。

投与期間：
各被験者は、セマグルチド 10 mg と SNAC 300 mg を含有する錠剤の単回投与を 2 回受けた（飲水量はそれぞれ 50 mL 及び 240 mL）。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験では対照薬は使用しなかった。

評価基準：有効性

シンチグラフィー評価項目

シンチグラフィーカメラによる画像技術を用いて、錠剤崩壊開始（ITE）、錠剤崩壊完了（CTE）、ITE及びCTEの確認された解剖学的部位、胃内容排出〔胃内容排出開始（iGE_t）及び胃内容排出完了（cGE_t）〕、ならびに食道中移動時間を評価した。

薬物動態の評価項目

セマグルチド及びSNACの血液検体のバイオアナリシスを行った。

評価基準：安全性

有害事象、低血糖、空腹時血糖値、バイタルサイン、心電図、身体所見、ならびに臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）

統計手法：

検出力の算出

錠剤崩壊に関し、50 mLの飲水量で投与した場合は胃部で、240 mLの飲水量で投与した場合は近位小腸部で、錠剤崩壊完了の75%以上が起こると仮定し、22例の完了例により、McNemar exactモデルを用いて、有意水準0.05、検出力87%で部位の差を検出できると結論した。中止・脱落例の割合を10%と想定し、計26例を無作為割り付けすることにした。

解析集団

次の2つの解析集団を設定した：

- 安全性解析対象集団には、治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を含める。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- 最大の解析対象集団（FAS）には、無作為割り付け後に治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を含める。例外的な場合には被験者を除外することが可能であった。その場合、除外する正当な理由を示して文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

薬物動態及びシンチグラフィーのエンドポイントは、full analysis setに基づき解析した。安全性に関するエンドポイントは、安全性解析対象集団に基づき解析した。

エンドポイント

プライマリーエンドポイント：

- CTE時の錠剤確認の解剖学的部位（胃部又は近位小腸部）（投与後0～4時間に評価）

薬物動態のセカンダリーエンドポイント：

- $AUC_{0-24h,sema}$：0～24時間のセマグルチドの濃度－時間曲線下面積
- $t_{max,sema}$：セマグルチドの最高血漿中濃度到達時間
- $C_{max,sema}$：セマグルチドの最高血漿中濃度
- $AUC_{0-6h,SNAC}$：0～6時間のSNACの濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,SNAC}$：SNACの最高濃度
- $t_{max,SNAC}$：SNACの最高濃度到達時間

シンチグラフィーのセカンダリーエンドポイント：

- ITE時の錠剤確認の解剖学的部位（胃又は近位小腸）（投与後0～4時間に評価）
- ITE時間（投与後0～4時間に評価）
- CTE時間（投与後0～4時間に評価）
- 錠剤崩壊時間（投与後0～4時間に評価）
- iGE_t時間（錠剤の胃内容排出開始）（投与後0～4時間に評価）

- cGE_t時間（錠剤の胃内容排出完了）（投与後 0～4 時間に評価）
- 錠剤の胃内容排出時間（投与後 0～4 時間に評価）
- iGE_w時間（水の胃内容排出開始）（投与後 0～4 時間に評価）
- cGE_w時間（水の胃内容排出完了）（投与後 0～4 時間に評価）
- 水の胃内容排出時間（投与後 0～4 時間に評価）
- 食道内移動時間（投与後 0～60 秒に評価）
- セマグルチドの C_{max}時の錠剤確認の位置（投与後 0～4 時間に評価）

安全性のセカンダリーエンドポイント：
- 有害事象の件数
- 低血糖、発現件数及び重症度
- 空腹時血糖値（FPG）（毛細血管測定）
- バイタルサイン
- 心電図
- 身体所見
- 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

すべての安全性エンドポイントは、記述統計量を用いて要約し、安全性解析対象集団に基づき解析した。正式な統計的仮説検定及び欠測値の補完は行わなかった。

薬物動態エンドポイント

$AUC_{0–24h,sema}$及び$AUC_{0–6h,SNAC}$は、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。投与後の検体で最終の定量可能な検体の前に採取した定量限界を下回った検体は、定量限界／2 に設定した。最終の定量可能な検体の後の検体は、最初の検体を定量限界／2 に設定し、その後の検体は 0 に設定して補完した。すべての測定値が定量限界を下回っており、薬物動態が評価不可能なセマグルチドプロファイルも解析に含めたが、次に示す式から算出された小さい値とした。$AUC_{0–24h,sema} = ½×LLOQ×\bar{t}_{max,\ sema}$、ここで$\bar{t}_{max,sema}$は評価可能なプロファイルから得られたすべての $t_{max,sema}$（服用時飲水量別に算出）。また $C_{max,\ sema}$は½×LLOQ とした。

$C_{max,sema}$及び$C_{max,SNAC}$は、経口投与後のセマグルチド及び SNAC の最高濃度から求め、$t_{max,sema}$及び$t_{max,SNAC}$はそれぞれ、$C_{max,sema}$及び$C_{max,SNAC}$に到達する実際の時点とした。

シンチグラフィーに関するエンドポイント

ITE 時間は、錠剤からの放射能マーカーの持続放出が最初に確認された時点として定義した。ITE 確認の解剖学的部位は、ITE 確認時点での位置として定義した。

錠剤崩壊時間は、錠剤確認の位置に残った放射能マーカーの量に基づき、錠剤崩壊を定量的に評価して求めた。

iGE_t時間及び iGEw 時間は、錠剤及び水のそれぞれの放射能マーカーが初めて小腸に入る時間として定義した。cGEt 時間及び cGEw 時間は、それぞれの放射能標識が胃の中から消失した時間として定義した。

食道内移動時間は、食道に初めて錠剤が見えたフレームの時間と、食道から錠剤が見えなくなったフレームの時間の差として定義した。

薬物動態及びシンチグラフィーに関するエンドポイントの統計解析

解剖学的部位

2 つの異なる飲水量に関し、ITE 確認の解剖学的部位（胃部又は近位小腸部）を検討するために計画された McNemar 解析、及び ITE 確認と CTE 確認の 2 つの解剖学的部位に基づく $AUC_{0-24h,sema}$の比及び$C_{max,sema}$の比を推定するために計画された混合モデル解析については、確認された位置が胃部のみであったため、実施することができなかった。

CTE 時間と $AUC_{0–24h,sema}$ の相関の程度を評価するため、$AUC_{0–24h,sema}$ を対数変換し、対数変換した CTE までの到達時間を共変量、飲水量及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含む線形混合モデルの下で解析した。2^{β} の推定値（β は上記の解析における共変量の係数）及び対応する 95%信頼区間を、共に $AUC_{0–24h,sema}$ 及び CTE の散布図に示した。2^{β} は、CTE 時間が 2 倍になったときの $AUC_{0–24h,sema}$ が変化する倍数を示す。$C_{max,sema}$ に対する CTE 時間、$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ に対する ITE 時間においても、それぞれ同様の解析を適用した。
セマグルチドを経口投与する際の飲水量が錠剤崩壊速度に影響を与えるか評価するため、CTE 時間を対数変換し、飲水量及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含む線形混合モデルの下で解析した。2 つの異なる飲水量における CTE までの到達時間の差の推定値を元のスケールに変換し、その比と対応する 95%信頼区間を示した。ITE までの到達時間の解析にも同様のモデルを適用した。

セマグルチド及びSNAC の薬物動態
2 つの異なる飲水量を用いた経口セマグルチド単回投与後における、セマグルチド及び SNAC の薬物動態を、以下のように評価した：$AUC_{0–24h,sema}$ を対数変換し、飲水量及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含む線形混合モデルの下で解析した。2 つの異なる飲水量における $AUC_{0-24h,sema}$ の差の推定値をもとのスケールに変換し、その比と対応する 95%信頼区間を示した。$C_{max,sema}$、$AUC_{0–6h,SNAC}$ 及び $C_{max,SNAC}$ の解析にも、同様のモデルを適用した。

胃内容排出
錠剤における iGE_t 時間と $AUC_{0–24h,sema}$ の相関の程度を評価するため、$AUC_{0–24h,sema}$ を対数変換し、対数変換した iGE_t 時間を共変量、飲水量及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含む線形混合モデルの下で解析した。2^{β} の推定値（β は上記の解析における共変量の係数）及び対応する 95% 信頼区間は、$AUC_{0–24h,sema}$ 及び iGE_t 時間とともに、散布図に示した。$C_{max,sema}$ に対する iGE_t 時間、$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ に対する cGE_t までの到達時間についても、それぞれ同様の解析を適用した。
水の胃内容排出の解析にも同様のモデルを適用した。

食道内移動時間
食道内移動時間は記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：
FAS には 26 例の男性被験者が含まれた。年齢は 22 歳～62 歳で、平均体重は 83 kg、平均 BMI（kg/m^2）は 26 であった。被験者の多くは白人（22 例）であった。3 例はアジア人、1 例は黒人／アフリカ系アメリカ人であった。民族がヒスパニック系及びラテン系の被験者はいなかった。

有効性の結果：
経口セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）を 2 つの異なる飲水量（50 mL 又は 240 mL）を用いて単回投与した後、以下の有効性に関する結果が得られた：

錠剤崩壊時の解剖学的部位及び錠剤の崩壊速度（目的 1 及び目的 3）
- 錠剤は投与時の飲水量には依存せず、胃内で崩壊した。
- 水 240 mL と比較して 50 mL での投与において CTE 時間が長かった。
    - 平均時間（推定値）：水 240 mL 及び 50 mL でそれぞれ 57 分及び 85 分
- 飲水量による ITE 時間への影響は示唆されなかった。
    - 平均時間（推定値）：水 240 mL 及び 50 mL でそれぞれ 3 分及び 2 分

セマグルチドの薬物動態（目的 4）
- 水 240 mL と比較して 50 mL での投与においてセマグルチドの曝露量（$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$）が大きかった：
    - $AUC_{0–24h,sema}$ の比の推定値（50 mL 飲水時 / 240 mL 飲水時）：2.56、95%信頼区間[1.01; 6.47]、p=0.0471

- $C_{max,sema}$ の比の推定値（50 mL 飲水時 / 240 mL 飲水時）：1.77、95%信頼区間[0.99; 3.17]、p=0.0531
- セマグルチドの t_{max} は、2 つの飲水量で同様（中央値：1.5 時間）であった。

錠剤崩壊時の解剖学的部位とセマグルチドの薬物動態との相関（目的 2、part 1）

- 観測された解剖学的部位が胃部のみであったため、錠剤崩壊時の解剖学的部位及びセマグルチドの薬物動態の相関を評価することはできなかった。

錠剤の崩壊速度とセマグルチドの薬物動態の相関性（目的 2、part 2）

- 錠剤の崩壊速度とセマグルチドの薬物動態（$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$）の間に正の相関が認められた〔すなわち、錠剤の崩壊速度が遅い方（崩壊の開始時及び完了時のいずれも）がセマグルチドの曝露量が高かった〕。
  - ITE 時間が 2 倍のとき、$AUC_{0-24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ はそれぞれ、1.30 倍（95%信頼区間[1.03; 1.65]、p=0.0298）及び 1.21 倍（95%信頼区間[1.03; 1.41]、p=0.0187）増加すると推定された。
  - CTE 時間が 2 倍のとき、$AUC_{0-24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ はそれぞれ、2.35 倍（95%信頼区間[1.59; 3.48]、p<0.0001）及び 1.82 倍（95%信頼区間[1.44; 2.31]、p<0.0001）増加すると推定された。

錠剤の排出速度とセマグルチドの薬物動態との相関（目的 6）

- 錠剤の近位小腸部への排出速度とセマグルチドの薬物動態（$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$）の間に正の相関が認められた（すなわち、錠剤の近位小腸部への排出速度が遅い方がセマグルチドの曝露量が高かった）。
  - iGE_t 時間が 2 倍のとき、$AUC_{0-24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ はそれぞれ、1.54 倍（95%信頼区間[1.16; 2.05]、p=0.0038 及び 1.36 倍（95%信頼区間[1.14; 1.64]、p=0.0014）増加すると推定された。
  - cGE_t 時間が 2 倍のとき、$AUC_{0-24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ はそれぞれ、10.53 倍（95%信頼区間[6.53; 16.98]、p<0.0001）及び 4.53（95%信頼区間[3.27; 6.28]、p<0.0001）増加すると推定された。

水の排出速度とセマグルチドの薬物動態との相関（目的 7）

- 水の近位小腸部への排出速度とセマグルチドの薬物動態（$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$）の間に正の相関が認められた（すなわち、水の胃内容排出が遅い方がセマグルチドの曝露量が高かった）。
  - iGE_w 時間が 2 倍のとき、$AUC_{0-24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ はそれぞれ、1.24 倍（95%信頼区間[0.97; 1.58]、p=0.0798）及び 1.16 倍（95%信頼区間[0.99; 1.36]、p=0.0734）増加すると推定された。
  - cGE_w 時間が 2 倍のとき、$AUC_{0-24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$ はそれぞれ、10.11 倍（95%信頼区間[6.08; 16.81]、p<0.0001）及び 4.28 倍（95%信頼区間[2.99; 6.11]、p<0.0001）増加すると推定された。

SNAC の薬物動態（目的 5）

- 水 240 mL と比較して 50 mL での投与において SNAC の曝露量（$AUC_{0–6h,SNAC}$ 及び $C_{max, SNAC}$）が低かった。
  - $AUC_{0–6h,SNAC}$ の比の推定値（50 mL 飲水時 / 240 mL 飲水時）：0.81、95%信頼区間[0.70; 0.94]、p=0.0061
  - $C_{max,SNAC}$ の比の推定値（50 mL 飲水時 / 240 mL 飲水時）：0.62、95%信頼区間[0.47; 0.82]、p=0.0018
  - SNAC の t_{max} は、2 つの飲水量で同様（中央値：0.3 時間）であった。

食道内移動時間（目的 8）

- 食道内移動時間は 2 つの飲水量で同様（幾何平均：0.03 分）であった。
- 食道閉鎖（移動時間 20 秒超と定義）は確認されなかった。

安全性の結果：

経口セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）を 2 つの異なる飲水量（50 mL 又は 240 mL）を用いて単回投与した後、以下の安全性に関する結果が得られた：

有害事象

- 最も高頻度で報告された有害事象は、「神経系疾患」（46%）及び「胃腸障害」（42%）の有害事象であった。
- 報告された有害事象の多くは軽度（47/54 件）であり、中等度（7/54 件）の事象は少なかった。
- 重篤な有害事象又は重度の有害事象は報告されなかった。
- 2 例の被験者により 2 件の MESI が報告された：
  - 試験中止に至った有害事象は 1 件の「嘔吐」（中等度）が報告された。
  - 膵酵素（アミラーゼ及びリパーゼ）増加の有害事象（軽度）が 1 件報告されたが、膵炎の症状はなかった。

安全性に関する臨床検査値

- リパーゼ及びアミラーゼを除き、臨床検査値において臨床的に問題となる作用又は変化はみられなかった。
- 数例の被験者においてリパーゼ又はアミラーゼの増加がみられた。膵炎の症状を示す被験者はいなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- 血圧（拡張期及び収縮期）、脈拍又は体温の平均に系統的な変化はみられなかった。
- 臨床的に問題となる所見又は心電図の変化はみられなかった。
- 身体所見に臨床的に問題となる差異はみられなかった。

低血糖及び空腹時血糖値

- 重大な又は確定（重大又は重大でない）低血糖は報告されなかった。
- 空腹時血糖値に関する安全性の問題は認められなかった。

全体の結論：

健康男性を対象として、経口セマグルチド 10 mg（SNAC 300 mg 含有）を 2 つの異なる投与条件（飲水量は 50 mL 又は 240 mL）で単回投与した後、以下の結論が得られた：

- 投与時の飲水量にかかわらず、すべての被験者で錠剤は胃内で崩壊した。
- 錠剤の崩壊が遅い方が（崩壊の開始時及び完了時のいずれも）、セマグルチドの曝露量が大きかった。
- 水 240 mL と比較して 50 mL での投与において CTE 時間が長くなった。
- 飲水量による ITE までの到達時間への影響は示唆されなかった。
- 水 240 mL と比較して 50 mL での投与においてセマグルチドの曝露量（$AUC_{0–24h,sema}$ 及び $C_{max,sema}$）は大きくなった。
- 水 240 mL と比較して 50 mL での投与において SNAC の曝露量（$AUC_{0–6h,SNAC}$ 及び $C_{max,SNAC}$）は小さくなった。
- 錠剤及び水の近位小腸部への排出が遅い方がセマグルチドの曝露量が高かった。
- 食道内移動時間は 2 つの飲水量で同様であり、食道閉鎖は確認されなかった。
- 予期されない安全性所見はなかった。

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, October 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。

本臨床試験概要に掲載している結果は、2012 年 11 月 30 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

2.7.6.10　NN9535-3789

2.7.6.10.1 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}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： [redacted] The Netherlands	
治験実施施設： [redacted] 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： 主要目的： • ヒトにおける[^{3}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。 副次的目的： • [^{3}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}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}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}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}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}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[^{3}H]-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
[^{3}H]-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：

[^{3}H]-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[^{3}H]-セマグルチドの主代謝物の濃度
- 尿中、糞中、及び呼気中の[^{3}H]-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[^{3}H]-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。[^{3}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：[^{3}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[^{3}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〔[^{3}H]-セマグルチド関連物質（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$）及びセマグルチド（$AUC_{0\text{-inf}}$、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、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[^{3}H]-セマグルチドであり、AUC_{last}に基づくと総放射能の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}に基づくと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[^{3}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、[^{3}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[^{3}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。
- [^{3}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[^{3}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。
- [^{3}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[^{3}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。
- [^{3}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[^{3}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[^{3}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}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。$AUC_{0\text{-last},3H_pl,SD}$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。$C_{max,3H_pl,SD}$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}H]-セマグルチド関連物質の$t_{1/2,3H_pl,SD}$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：$AUC_{0\text{-inf},sema,SD}$の幾何平均（CV）は3123.4（12.0）nmol*h/L、$C_{max,sema,SD}$の幾何平均（CV）は10.9（18.2）nmol/Lであった。セマグルチドの$t_{1/2,sema,SD}$の幾何平均（CV）は168.3（6.3）時間であった。$t_{max,sema,SD}$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}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}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。

2.7.6.11 ERP23

2.7.6.11.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： [redacted]	INDIVIDUAL STUDY TABLE SYNOPSIS REFERRING TO PART 1 OF THE DOSSIER Report No.: 25952 Volume: I	(FOR NATIONAL AUTHORITY USE ONLY)
製剤名： SNAC/[redacted]		
成分名： Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) aminolcaprvlate (SNAC)/[redacted]		
治験の標題： 健康男性被験者を対象として、[redacted]を[redacted]及び[redacted]を検討する非盲検試験		
治験責任医師名： [redacted]		
治験実施施設： [redacted] [redacted], NE [redacted]		
公表文献（引用文献）： なし		
治験期間： （最初の組入れ日） [redacted] （終了日） [redacted]	**開発のフェーズ：** 第 1 相	
目的： [redacted]		
治験方法： 本試験は、[redacted]試験であった。		
（計画及び解析された）被験者数： [redacted]		
診断及び主要な組入れ基準： [redacted]		

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

[redacted]

評価基準

[redacted]

統計手法：

[redacted]

[redacted]

結果の要約：

[redacted]

[redacted]

安全性の結果：

[redacted]

結論：

[redacted]

[redacted]

報告日：[redacted]

2.7.6.12 NN9924-4079

2.7.6.12.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02014259	UTN：U1111-1139-4281 EudraCT number：2013-000682-36

治験の標題：
正常な腎機能を有する被験者と異なる程度の腎機能障害を有する被験者を対象とした、経口セマグルチドの薬物動態、安全性及び忍容性の比較検討

治験責任医師名：
本試験では、4 つの治験実施施設で各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。
[redacted], Hungary

治験実施施設：
本試験は以下の 2 ヵ国の 4 施設で実施された。
ハンガリー：2 施設；チェコ共和国：2 施設。

公表文献（引用文献）：
本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。

治験期間： 2013 年 12 月 11 日～2014 年 10 月 24 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相

Cut-off date：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2014 年 12 月 17 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

目的：
主要目的：
- Sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate（SNAC）を含有する経口セマグルチドを1日1回、10日間連続で投与した後の、1回の投与間隔（0～24時間）におけるセマグルチド曝露量を、軽度、中等度、重度及び末期（透析を必要とする）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で比較検討する。

副次的目的：
- SNACを含有する経口セマグルチド投与後のセマグルチド及びSNACの薬物動態特性を、程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で比較検討する。
- 正常な腎機能を有する被験者と異なる程度の腎機能障害を有する被験者において、SNACを含有する経口セマグルチドの1日1回、10日間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、SNAC を含有する経口セマグルチドの薬物動態特性、安全性及び忍容性について、正常な腎機能を有する被験者と異なる程度の腎機能障害を有する被験者と比較検討する、多施設共同、非盲検、反復投与、並行群間試験であった。すべての被験者は、胃腸障害に対する忍容性の向上のために段階的に用量を漸増し、10 日間連続で投与した（経口セマグルチドの 5 mg を 5 日間投与後、10 mg を 5 日間投与）。各被験者の試験期間（スクリーニング及び事後調査を含む）は 33～66 日間であり、試験期間中 10 回来院した。腎機能のグループの分類は、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（CL_{cr} 分類）に基づき行った。また治験総括報告書作成にあたり、Modification of Diet in Renal Disease Study（MDRD）式による推定糸球体濾過量（eGFR）を指標とした腎機能グループ分類も実施した。

計画及び解析された被験者数：

計 114 例の男女がスクリーニングされ、そのうち 71 例が治験薬の投与を受けた。Cockcroft & Gault の計算式（CL_{cr} 分類）では、24 例が正常な腎機能を有する被験者、12 例が軽度、12 例が中等度、12 例が重度の腎機能障害を有する被験者、11 例が末期腎疾患（ESRD）を有する被験者であった。MDRD 式（eGFR 分類）では、10 例が正常な腎機能を有する被験者、20 例が軽度、13 例が中等度、10 例が重度の腎機能障害を有する被験者、18 例が ESRD を有する被験者であった。

被験者背景

	Normal N (%)	Mild N (%)	Moderate N (%)	Severe N (%)	End stage N (%)	Total N (%)
Screened						114
Screening failures						43
Withdrawn before exposure						0
Exposed	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	71 (100.0)
Withdrawn after exposure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	71 (100.0)
Full analysis set	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	71 (100.0)
Safety analysis set	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	71 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of exposed subjects

診断及び主要な組入れ基準：

選択基準

- 同意取得時点にて年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI（kg/m^2）18.5 以上 40.0 以下の男女
- 腎機能正常又は腎機能障害〔軽度、中等度、重度又は ESRD（透析を必要とする）〕の被験者。腎機能正常な被験者は、良好な健康状態であること（治験責任医師の判断による）。

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。
- クローン病、潰瘍性大腸炎又は他の炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者
- コントロールされていない高血圧（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）の被験者。
- スクリーニング来院（来院 2）前 3 ヵ月の間に 400 mL を超える採血あるいは献血（血液又は血漿として）を行った被験者
- 重大な薬物乱用歴のある被験者、又はスクリーニング来院（来院 2）に薬物検査陽性であった被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で使用した被験薬（IMP）は 5 mg 及び 10 mg のセマグルチド の錠剤であった。すべての被験者に、用量漸増法で 10 日間連続投与した（5 mg 錠を 5 日間投与後、10 mg 錠を 5 日間投与した）。治験薬のロット番号を以下に記載する。

Trial Product	Batch Number	Expiry Date
Semaglutide 5 mg tablets	C2RI054	24 June 2015
Semaglutide 10 mg tablets	C2RI055	26 June 2015

投与期間：
被験者あたりの最大投与期間は 10 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
該当せず。

評価基準：有効性
主な薬物動態の評価項目：被験薬の最終投与日のセマグルチド及び SNAC の血漿中濃度

評価基準：安全性
有害事象、低血糖、ベースライン（Day 1 の投与前）から投与終了（Day 11）までのバイタルサイン、身体所見、心電図及び安全性臨床検査項目（尿検査を含む）の変化

統計手法：

解析対象集団の定義
安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
最大の解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。例外的な場合には被験者を除外することが可能であった。その場合、除外する正当な理由を示して文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

症例数の設定
症例数は、t 分布から求めた両側 90%信頼区間を用いて計算した。本試験では、正常な腎機能を有する被験者、又は軽度、中等度、重度の腎機能障害又は、末期腎疾患（透析を必要とする）を有する被験者を、評価可能な薬物動態プロファイルがそれぞれ 22 例、11 例、11 例、11 例、11 例から得られるよう、それぞれ 24 例、12 例、12 例、12 例、12 例組み入れる計画とした。本試験の症例数算出に際し、$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の対数変換値に対する被験者間の標準偏差は 0.60 とした（投与条件を検討した NN9924-3794 試験に基づき設定）。評価可能な薬物動態プロファイルが腎機能正常群の 22 例、及び重度腎機能障害群の 11 例から得られれば、両群の $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の比 R の両側 90% CI は 80%以上の確率で［0.66*R ; 1.51*R］の範囲内になると考えられた。セマグルチド（皮下投与）週 1 回投与の検討を行った過去の試験（NN9535-3616 試験）において、重度腎機能障害を有する被験者の曲線下面積（AUC）は、腎機能正常の被験者と比較して 22％高かった。本試験においても同程度の比（R=1.22）と仮定すると、両側 90% CI が 80%以上の確率で［0.81 ; 1.84］の範囲になると考えられた。

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、10 回目の投与後 0～24 時間までの血漿中セマグルチド濃度－時間推移曲線下面積 $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ であった。プライマリーエンドポイントである $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ は、測定値及び実際の測定時間に基づいて線形台形法を用いて算出した。プライマリーエンドポイントについて、正常な腎機能を有する被験者群と腎機能障害の異なる 4 つの被験者群〔軽度、中等度、重度、末期（透析を必要とする）〕それぞれと比較した。群間の比較は、対数変換した $AUC_{0\ 24h,sema,Day10}$ を従属変数、対数（体重）及び年齢を連続共変量、性別及び腎機能群（5 水準）をカテゴリカル固定効果とする線形正規モデル（ANOVA）を用いて行った。本モデルには、腎機能障害を有する 4 つの被験者群及び正常な腎機能を有する被験者群から得られたすべてのデータを含め、5 つの各群に異なるばらつきを仮定した。正常な腎機能を有する被験者群及び腎機能障害を有する被験者の 4 つの群それぞれの間の対数変換した値の差の推定値は、元のスケールに逆変換し、比及び対応する両側 90%信頼区間を示した。

$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ とクレアチニンクリアランスの間の関連を検討する更なる探索的解析を、クレアチニンクリアランスを連続共変量として含む回帰モデルを用いて実施した。本解析に対する事前に規定したアプローチは、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ を従属変数及び対数（クレアチニンクリアランス）を独立変数とする線形回帰モデルを用いることであった。更に、本モデルでは性別をカテゴリカルな説明変数ならびに対数（体重）及び年齢を連続説明変数として含めた。対数（クレアチニンクリアランス）の傾き β

は、次のように解釈した：同じ性別、年齢及び体重の 2 例の被験者のクレアチニンクリアランスが、90 mL/min 及び 20 mL/min であった場合、$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$ 値の比の期待値は $(90/20)^{\beta}$ である。特に、β が 0 の場合、比の期待値は 1 であり、クレアチニンクリアランスは腎機能の指標であるため、腎機能の影響はない。β の推定値を対応する両側 95%信頼区間と共に示した。モデルの当てはまりを検討した。

薬物動態に関するエンドポイント

プライマリーエンドポイント：

$AUC_{0\text{-}24h,sema,\ Day10}$：10 回目の投与後 0～24 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：

- $C_{max,sema,Day10}$：10 回目の投与後 0～24 時間までの最高血漿中セマグルチド濃度
- $AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0～24 時間までの血漿中 SNAC 濃度−時間曲線下面積
- $C_{max,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0～24 時間までの最高血漿中 SNAC 濃度

安全性に関するエンドポイント

安全性及び忍容性を評価するため、以下のセカンダリーエンドポイントを評価した。

- 初回投与時（Day 1）から事後調査来院（Day 31～Day 45）までに記録された治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- 初回投与時（Day 1）から事後調査来院（Day 31～Day 45）までの低血糖の発現件数
- ベースライン（Day 1 の投与前）から投与終了（Day 11）までのバイタルサイン、身体所見、心電図、安全性臨床検査項目（尿検査を含む）の変化

被験者背景：

被験者は全て白人であった。本試験に参加した被験者は、男性が女性よりも多かった（それぞれ 45 例及び 26 例）。平均年齢 52～59 歳、平均体重 75.0～87.2 kg、及び平均 BMI（kg/m^2）は 26.9～30.1 であった。

被験者背景及びベースライン特性—記述統計量—最大の解析対象集団

	Normal	Mild	Moderate	Severe	End stage
Number of subjects	24	12	12	12	11
Age (years)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	52 (8)	57 (13)	59 (11)	57 (12)	54 (13)
Median	51	63	65	55	51
Min ; Max	39 ; 65	35 ; 71	38 ; 72	39 ; 73	36 ; 74
Height (m)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	1.73 (0.09)	1.69 (0.08)	1.70 (0.07)	1.73 (0.10)	1.67 (0.09)
Median	1.75	1.67	1.71	1.73	1.71
Min ; Max	1.52 ; 1.85	1.58 ; 1.79	1.59 ; 1.82	1.58 ; 1.86	1.55 ; 1.78
Body weight (kg)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	84.9 (12.9)	83.4 (19.5)	87.2 (15.8)	85.5 (12.2)	75.0 (15.3)
Median	84.0	77.0	89.4	86.0	78.3
Min ; Max	63.0 ; 122.0	58.0 ; 116.5	61.7 ; 115.5	66.0 ; 114.0	57.0 ; 109.0
BMI (kg/m^2)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	28.4 (3.9)	29.0 (5.5)	30.1 (5.2)	28.5 (3.9)	26.9 (5.3)
Median	27.8	27.7	31.6	27.6	27.4
Min ; Max	22.7 ; 38.9	18.5 ; 36.8	20.9 ; 40.0	24.5 ; 36.4	19.1 ; 37.3

HbA1c (mmol/mol)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	36.6 (2.9)	41.1 (7.8)	41.9 (8.3)	43.4 (6.5)	44.5 (14.3)
Median	36.6	39.3	39.9	43.7	39.9
Min ; Max	31.2 ; 43.2	32.2 ; 58.5	33.3 ; 63.9	32.2 ; 54.1	33.3 ; 79.2

被験者背景及びベースライン特性—記述統計量—最大の解析対象集団

	Normal	Mild	Moderate	Severe	End stage
HbA1c (%)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	5.5 (0.3)	5.9 (0.7)	6.0 (0.8)	6.1 (0.6)	6.2 (1.3)
Median	5.5	5.8	5.8	6.2	5.8
Min ; Max	5.0 ; 6.1	5.1 ; 7.5	5.2 ; 8.0	5.1 ; 7.1	5.2 ; 9.4
Creatinine clearance level (mL/min)					
N	24	12	12	12	10
Mean (SD)	107 (11)	73 (13)	46 (8)	19 (4)	11 (2)
Median	107	71	47	18	11
Min ; Max	90 ; 132	60 ; 89	34 ; 56	15 ; 27	9 ; 14
Estimated glomerular filtration rate (mL/min)					
N	24	12	12	12	11
Mean (SD)	87 (14)	57 (17)	37 (14)	15 (10)	7 (2)
Median	85	56	35	12	6
Min ; Max	65 ; 112	21 ; 86	18 ; 61	7 ; 44	4 ; 12

BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation

有効性の結果：

CL_{cr}及び eGFR 分類に基づく結果を示す。各分類に基づく結果はおおむね一致していた。薬物動態の結論で使用されたデータは CL_{cr}分類に基づく。

<u>セマグルチド</u>

- 腎機能正常群に対する各腎機能障害群の $AUC_{0\text{-}24h}$ の比の推定値に基づき、腎機能障害の程度が高くなることによる $AUC_{0\text{-}24h}$ の増加又は減少の傾向は認められなかった。腎機能正常群に対する各腎機能障害群の $AUC_{0\text{-}24h}$ の比の推定値は、重度腎機能障害群の 0.61（90%信頼区間[0.42; 0.88]）から軽度腎機能障害群の 1.37（90%信頼区間[0.91; 2.06]）の範囲であった。
- 腎機能正常群に対する各腎機能障害群の C_{max} の比の推定値に基づき、腎機能障害の程度が高くなることによる C_{max} の増加又は減少の傾向は認められなかった。腎機能正常群に対する各腎機能障害群の C_{max} の比の推定値は、重度腎機能障害群の 0.61（90%信頼区間[0.42; 0.87]）から軽度腎機能障害群の 1.39（90%信頼区間[0.93; 2.06]）の範囲であった。

<u>SNAC</u>

- 腎機能障害を有する被験者群間で比較すると、腎機能障害の程度が高くなるにつれて SNAC の $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加した（ESRD を有する被験者は除く）。腎機能正常群に対する各腎機能障害群の $AUC_{0\text{-}24h}$ の比の推定値は、軽度腎機能障害群の 1.19（90%信頼区間[1.01; 1.21]）から重度腎機能障害群の 1.49（90%信頼区間[1.26; 1.75]）の範囲であった。
- 腎機能正常群に対する各腎機能障害群のC_{max}の比の推定値に基づき、腎機能障害の程度が高くなることによるC_{max}の増加又は減少の傾向は認められなかった。腎機能正常群に対する各腎機能障害群のC_{max}の比の推定値は、中等度腎機能障害群の0.70（90%信頼区間[0.45; 1.10]）から重度腎機能障害群の1.06（90%信頼区間[0.64; 1.75]）の範囲であった。

安全性の結果：

有害事象

- すべての腎機能群をとおして、計 25 例（35.2%）が計 53 件の有害事象を報告した。有害事象を発現

した被験者の割合は、腎機能正常群（20.8%）と比較して各腎機能障害群（範囲：25.0%～58.3%）で高かったが、腎機能障害の程度が高くなるにつれて有害事象を発現した被験者の割合が高くなる傾向はみられなかった。

- すべての腎機能群をとおして、有害事象の多く（53 件中 48 件）は軽度、少数（5 件）は中等度であった。
- すべての腎機能群をとおして、最も高頻度に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（22.5%の被験者が 33 件報告）。
- この試験において、死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）、試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

低血糖

- 本試験期間中に重大な低血糖は報告されなかった。
- ADA 分類にしたがって、19.7%の被験者が計 23 件の治験薬投与下で発現した低血糖の発現を報告した。7 件が確定症候性低血糖、16 件が無症候性低血糖であった。
- 2 例の被験者から計 2 件の確定低血糖が報告された。1 件が中等度腎障害を有する被験者、1 件が ESRD を有する被験者であった。

安全性の臨床検査

- すべての腎機能群をとおして、リパーゼ及びアミラーゼを除く臨床検査パラメータにおいて臨床的に問題となる平均の変化は認められなかった。
- リパーゼ（平均）について、腎機能の程度にかかわらず試験期間を通してわずかな増加が認められたが、腎機能障害の程度が高くなることにより増加することはなかった。アミラーゼ（平均）については、軽度腎機能障害を有する被験者及び ESRD を有する被験者を除くすべての腎機能群で増加が認められた。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

- 投与終了時に脈拍数（平均）の増加が認められたが、腎機能障害の程度が高くなることにより増加することはなかった。バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 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のいずれにおいても、心電図又は身体所見に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

結論：

SNAC を含有した経口セマグルチドの 1 日 1 回、10 日間連続投与後において：

- セマグルチドの薬物動態特性に腎機能障害の影響は認められなかった。
- SNAC の曝露量（AUC）は、腎機能障害の程度が高くなるにつれて増加した。
- SNACを含有した経口セマグルチドは、程度の異なる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安全性に問題となる所見は認められず、忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul. 2008）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120（2008 年 4 月）を遵守して実施された。

2.7.6.13　NN9924-4082

2.7.6.13.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark	
有効成分の名称： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02016911	UTN：U1111-1139-1272 EudraCT number：2013-000550-21
治験の標題： 正常な肝機能を有する被験者と軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における経口セマグルチドの薬物動態、安全性及び忍容性の検討	
治験責任医師名： 本試験では、2 つの治験実施施設で各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 [redacted], Slovakia.	
治験実施施設： 本試験は以下の 2 ヵ国の 2 施設で実施された。 チェコ共和国：1 施設；スロバキア：1 施設。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2013 年 12 月 12 日～2015 年 1 月 12 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2014 年 3 月 24 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2015 年 8 月 14 日	
目的： **主要目的**： • SNAC を含有する経口セマグルチドを 1 日 1 回、10 日間連続で投与した後の、1 回の投与間隔（0～24 時間）におけるセマグルチド曝露量を、軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する健康被験者で比較検討する。 **副次的目的**： • SNAC を含有する経口セマグルチド投与後のセマグルチド及び SNAC の薬物動態特性を、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で比較検討する。 • 軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者において、SNAC を含有する経口セマグルチドを1日1回、10日間連続で投与した後の、安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、異なる程度の肝機能障害を有する被験者において SNAC を含有する経口セマグルチド投与後の薬物動態特性、安全性及び忍容性を評価し、さらに、正常な肝機能を有する被験者と比較する、非盲検、反復投与、多施設共同、並行群間試験であった。本試験では、正常な肝機能を有する被験者ならびに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者（それぞれ、24 例、12 例、12 例、8 例）に対して、	

SNAC 300 mg を含有する経口セマグルチドを 10 日間連続で投与した。セマグルチドの消化器系の忍容性を改善するため、経口セマグルチド 5 mg を 5 日間投与した後、経口セマグルチド 10 mg を 5 日間投与した。本試験では被験者を無作為割り付けは行わず、治験薬の投与方法はすべての被験者で同一であった。主解析において十分な検出力を確保するため、各肝機能群の完了例の目標はそれぞれ 22 例、11 例、11 例、8 例とした。リクルートが困難であったため、重度肝機能障害群における最小完了例数を 8 例と計画した。これには統計学的な根拠はなく、本群の安全性及び薬物動態を評価するために選択した。しかし、重度肝機能障害群の安全性及び薬物動態の評価には十分であると考えられた。重度肝機能障害群の実際の完了例数は 7 例であり、この変化が推定値の信頼区間に及ぼす影響はわずかであった。同意取得時点で年齢 18 歳以上 85 歳以下、BMI（kg/m^2）18.5 以上 40.0 以下で、正常な肝機能を有する、又は肝機能障害（軽度、中等度又は重度）
を有する被験者（男女）を登録した。
投与期間は 10 日間であり、スクリーニングから事後調査来院までの総試験期間は 66 日間であった。
すべての治験薬の投与は、治験担当者の監視のもと治験実施施設で行われ、投与を監視し、投与期間を通じて投与条件が守られることを確認した。

計画及び解析された被験者数：
計 78 例の男女の被験者がスクリーニングされ、そのうち 22 例がスクリーニング不適格であった。計 56 例が治験薬の投与を受けた。56 例のうち、52 例が試験を完了した、4 例は治験薬投与後に試験を中止した（3 例は同意撤回、1 例は治験薬との因果関係がないと判定された「細菌性腹膜炎」による死亡）。

診断及び主要な組入れ基準：
主な選択基準
- 正常な肝機能を有する被験者、又は軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者
- BMI（kg/m^2）：18.5 以上 40.0 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。
- クローン病、潰瘍性大腸炎又は他の炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者
- コントロール不能な高血圧（収縮期血圧［SBP］が 180 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧［DBP］100 mmHg 以上と定義）の被験者。
- スクリーニングの前 3 ヵ月の間に 400 mL を超える血液又は血漿献血を行った被験者
- 重大な薬物乱用歴のある被験者、又はスクリーニング時（来院 2）に薬物検査陽性であった被験者

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可能であった。被験者は、安全性の問題により治験責任医師の判断で、又は試験手順を遵守していないと判断された場合に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：
本試験で使用した被験薬は SNAC 300 mg を含有する経口投与用のセマグルチドの錠剤（5 mg 及び 10 mg）であった。被験者は、治験担当者の監視下で、経口セマグルチド 1 錠を水 120 mL で朝に服用した（10 日間）。被験者は投与前 6 時間以上絶食とし（水を除く）、投与前 2 時間は飲水も控えた。

被験薬

被験薬	用量	ロット番号	使用期限
セマグルチド	5 mg	C2RI054	2015 年 6 月 24 日
	5 mg	C2RI125	2016 年 2 月 17 日
	10 mg	C2RI055	2015 年 6 月 26 日
	10 mg	C2RI126	2016 年 2 月 24 日

投与期間：
投与期間は 10 日間（1 日 1 回）であり、総試験期間（スクリーニングから事後調査来院まで）は 66 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験の対照薬はない。

評価基準：**薬物動態**
薬物動態の評価：治験薬最終投与日のセマグルチド及び SNAC の血漿中濃度

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、臨床検査項目（血液学的検査、凝固パラメータ、血液生化学検査、ホルモン［カルシトニン］及び尿検査）

統計手法：

症例数の設定

症例数は、t 分布から求めた両側 90%信頼区間を用いて算出した。本試験では、正常な肝機能を有する被験者、又は軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する被験者の完了例がそれぞれ 22 例、11 例、11 例、8 例になるよう、それぞれ 24 例、12 例、12 例、8 例を組み入れた。本試験の症例数算出に際し、$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の対数変換値に対する被験者間の標準偏差は 0.60 とした（投与条件を検討した NN9924-3794 試験に基づき設定）。評価可能な薬物動態プロファイルが、肝機能正常群の 22 例、及び中等度肝機能障害群の 11 例から得られれば、両群の $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ の比 R の両側 90% CI が 80%以上の確率で［0.66*R ; 1.51*R］の範囲内になると考えられた。

7 例の重度肝機能障害を有する被験者が試験を完了した。重度肝機能障害を有する被験者における信頼区間への影響はわずかであった。比の 90%信頼区間は以下のとおり。

- 肝機能正常群 22 例、重度肝機能障害群 8 例：［0.62*R ; 1.60*R］
- 肝機能正常群 22 例、重度肝機能障害群 7 例：［0.61*R ; 1.64*R］

解析対象集団の定義

安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。最大の解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。薬物動態エンドポイントの解析は最大の解析対象集団に基づいた。安全性エンドポイントの解析は、安全性解析対象集団に基づいた。有効性又は安全性の解析から除外した被験者はいなかった。

プライマリーエンドポイント

- $AUC_{0-24h,sema,\ Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 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

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント

以下のエンドポイントをセマグルチドについて求めた：

- $C_{max,sema,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの最高血漿中セマグルチド濃度
- $t_{max,sema,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの最高血漿中セマグルチド濃度到達時間
- $CL_{R,sema}$：セマグルチドの腎クリアランス（10 回目の投与後 0 時間から 36 時間まで）
- $t_{½,sema,Day10}$：10 回目の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（Day 1 に採取した投与前血漿で評価）

以下のエンドポイントを SNAC について求めた：

- $AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中 SNAC 濃度－時間曲線下面積

- $C_{max,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの最高血漿中 SNAC 濃度
- $t_{max,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの最高血漿中 SNAC 濃度到達時間
- CL/F_{SNAC}：SNAC のみかけの総クリアランス（10 回目の投与後 0 時間から 24 時間まで）
- $CL_{R,SNAC}$：SNAC の腎クリアランス（10 回目の投与後 0 時間から 36 時間まで）
- $t_{½,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後の SNAC の終末相の消失半減期
- $AUCu_{0-24h,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中非結合 SNAC 濃度－時間曲線下面積
- $Cu_{max,SNAC,Day10}$：10 回目の投与後 0 時間から 24 時間までの最高血漿中非結合 SNAC 濃度
- $R_{acc,SNAC,Day10}$：SNAC AUC_{0-24h} における Day 1 から Day 10 までの蓄積比

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント

- 初回投与時（Day 1）から事後調査時（来院 10）までに記録された治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
- 初回投与時（Day 1）から事後調査時（来院 10）までの低血糖の発現件数
- ベースライン（Day 1 の投与前）から投与終了（Day 11）までのバイタルサイン、身体所見、心電図、安全性の臨床検査値（尿検査を含む）の変化

プライマリーエンドポイントの統計解析

プライマリーエンドポイントである $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ は、測定値及び実際の測定時間に基づいて線形台形法を用いて算出した。24 時間時点が欠測で、24 時間以降に濃度測定可能な結果が得られた場合には、線形外挿により 24 時間時点の値を補完した。この値は AUC の計算にも用いた。最終定量可能時点が 24 時間以前であった場合には、最終定量可能時点後の最初の値に定量下限値（LLoQ）の 2 分の 1 の値を用い、その後の検体は 0 に設定して補完した。最終定量可能時点前の LLoQ 未満の値には LLoQ/2 を与えた。

肝機能正常である被験者群のプライマリーエンドポイントを肝機能障害の被験者の 3 群（軽度、中等度、重度）それぞれと比較した。群間比較は、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,Day10}$ を従属変数、対数（体重）及び年齢を連続共変量、性別及び肝機能群（4 水準）をカテゴリカルな因子とする線形正規モデル（ANOVA）を用いて実施した。本モデルには、3 つの肝機能障害群及び肝機能正常群から得られたすべてのデータを含め、これらの 4 群それぞれに異なるばらつきを仮定した。肝機能正常群及び肝機能障害の 3 群それぞれの間の対数変換した値の差の推定値は、元のスケールに逆変換し、比及び両側 90%信頼区間を示した。

$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ と血清アルブミンの間の関連を検討する更なる探索的解析を、血清アルブミンを連続共変量として含む回帰モデルを用いて実施した。本解析に対する事前に規定したアプローチは、対数変換値を従属変数及び対数（血清アルブミン）を独立変数とする線形回帰モデルを用いることであった。更に、本モデルでは性別を探索的カテゴリカル変数並びに対数（体重）及び年齢を探索的連続変数として含めた。本モデルのすべてのパラメータに対する係数の推定値と両側 95%信頼区間を示した。本モデルの適合度を検討し、非線形アプローチは不要であった。血清ビリルビン及びプロトロンビン時間についても同様のアプローチを用いた。

事後解析は、特定のパラメータと対象とするエンドポイントの関係において残り 2 つのパラメータによる交絡の影響を調整するために、連続共変数として上記の 3 つのパラメータ（血清アルブミン、直接ビリルビン、及びプロトロンビン時間）すべてを同時に用いて実施した。このためのアプローチは、対数変換したエンドポイントを従属変数、対数（血清アルブミン）、対数（直接ビリルビン）、及び対数（プロトロンビン時間）を独立変数とする線形回帰モデルを用いることであった。更に、本モデルには性別を探索的カテゴリカルな説明変数、及び対数（体重）及び年齢を連続説明変数として含めた。本モデルにおけるすべてのパラメータの係数の推定値と両側 95%信頼区間を示した。

$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$と血清アルブミン、直接ビリルビン及びプロトロンビン時間の関連の事後解析を、血清アルブミン、直接ビリルビン及びプロトロンビン時間を連続共変数として含める回帰モデルを用いて実施した。このためのアプローチは、対数変換したエンドポイントを従属変数、対数（血清アルブミン）、対数（直接ビリルビン）、及び対数（プロトロンビン時間）を独立変数とする線形回帰モデルを用いることであった。更に、本モデルには性別をカテゴリカル説明変数、及び対数（体重）及び年齢を連続説明変数として含めた。本モデルにおけるすべてのパラメータの係数の推定値と両側95%信頼区間を示した。

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

$C_{max,sema,Day10}$及び$C_{max,SNAC,Day10}$は、10回目の投与後0時間から24時間までのセマグルチド及びSNACのすべての有効な濃度の最大値としてそれぞれ算出した。$t_{max,sema,Day10}$及び$t_{max,SNAC,Day10}$は、相当する実時点とし、一意に定まらない場合、最小値を選択した。

$CL_{R,sema}$及び$CL_{R,SNAC}$はいずれも、採尿した36時間の総排泄量（Ae）を各化合物の総AUCで割って算出した。各化合物のAeは5つの採尿期間（0～4時間、4～8時間、8～16時間、16～24時間、24～36時間）のそれぞれについて、対応する採取した尿量（V_{UR}）と尿中濃度（C_{UR}）から$C_{UR} * V_{UR}$として計算し、各化合物の合計Aeは5期間の和とした。

CL/F_{SNAC}は、$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$で割ったSNACの用量として算出した。

終末相における速度定数$\lambda_{z,sema,Day10}$及び$\lambda_{z,SNAC,Day10}$は、少なくともLLoQを超える3つの実測値を用いて、セマグルチド及びSNACの濃度－時間曲線の終末相での対数線形回帰で推定した。これらの終末相における速度定数を用いて、消失半減期を$t_{½,sema,Day10}=\log(2)/\lambda_{z,sema,Day10}$及び$t_{½,SNAC,Day10}=\log(2)/\lambda_{z,SNAC,Day10}$としてそれぞれ計算した。重要とみなされた場合、$\lambda_{z,SNAC,Day10}$の推定値はLLoQ未満の観測値を考慮に入れ、これらは区間打ち切り値として用いた。

$R_{acc,SNAC,Day10}$は、$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$をDay 1における$AUC_{0\text{-}24h,SNAC}$で割って算出した。

$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$は、実測値及び実測定時間を用いて線形台形法で算出した。最終濃度測定可能サンプルの時間（t_z）が24時間よりも前であり、実際に終末相が始まり$t_{½}$が推定可能な場合、t_z後のAUCは、$t_{½}$及び最終濃度測定可能サンプルの予測値を用いて推定した。これが不可能な場合、最終濃度測定可能サンプル後の最初の値をLLoQ/2とし、それ以後は0とした。最終濃度測定可能サンプル前のLLoQ未満の値はLLoQ/2とした。本エンドポイントを算出するための方法は、セマグルチドの同様のエンドポイント（$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$）を算出する方法と若干異なった。これは、SNAC投与後24時間以内に終末相が開始すると予測したが、セマグルチドではそうではなかったためである。

SNACの非結合画分は、Day 1に被験者から投与前に採取した血漿サンプルを用いて推定した。これらの個々のサンプルを、肝機能障害群別にプールした。*in vitro*での非結合画分は、*in vitro*スパイクによる3濃度について推定した。3濃度それぞれにおいて各群3回反復で測定し、1群あたりのデータポイントは9点であった。SNAC濃度及び肝機能障害群ごとの3回反復測定値の幾何平均値を統計解析し、*in vitro*非結合画分がSNAC濃度に依存するかどうかを判定した。*in vitro*非結合画分の対数変換幾何平均値を、肝機能群（4水準）及びSNAC濃度（3水準）を固定因子とする分散分析モデルによりモデル化した。平均非結合画分とSNAC濃度間の従属性を検討するため、モデルからSNAC濃度因子を取り除くことができるかどうかについての検定を行った。in vitro非結合画分は濃度レベルには依存しないと予測し、その仮定の下で、$AUCu_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$及び$Cu_{max,SNAC,Day10}$を$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,Day10}$ * 幾何平均（fu_{SNAC}）及び$C_{max,SNAC,Day10}$ * 幾何平均（fu_{SNAC}）としてそれぞれ算出した。ここで、幾何平均（fu_{SNAC}）は、各被験者からDay 10の最終投与後30分に採取した血漿サンプルを用いて*in vivo*でのSNAC非結合画分を3回測定した値の幾何平均値である。

また、上記の評価を補足するため、SNACの*in vivo*での非結合画分（Day 10の最終投与30分後に採取した血漿サンプル由来）を解析した。各被験者の*in vivo*非結合画分を3回反復測定した結果の幾何平均値を解析することによって、濃度との従属性を判定した。

対数変換した*in vivo*非結合画分の平均値を、肝機能群（4水準）を固定因子、及び対数（濃度）を共変量とした分散分析モデルを用いてモデル化した。平均非結合画分とSNAC濃度間の従属性を検討するため、モデルからSNAC濃度共変量を取り除くことができるかどうかについての検定を行った。

肝機能正常な被験者群の $C_{max,sema,Day10}$、$CL_{R,sema}$、fu_{sema}、$AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$、$AUCu_{0-24h,SNAC,Day10}$、$C_{max,SNAC,Day10}$、$Cu_{max,SNAC,Day10}$、$CL_{R,SNAC}$ のエンドポイントのそれぞれを、3 つの肝機能障害群（軽度、中等度、重度）のそれぞれと比較した。群間比較は、対数変換したエンドポイントを従属変数、対数（体重）及び年齢を連続共変数、性別及び肝機能群（4 水準）をカテゴリカル固定因子とする線形正規モデル（ANOVA）を用いて行った。本モデルには、3 つの肝機能障害群及び肝機能正常群から得られたすべてのデータが含まれ、4 群の各群に異なるばらつきを仮定した。肝機能正常群と肝機能障害の 3 群それぞれの間の対数変換した値の差の推定値は、元のスケールに逆変換し、比及び対応する両側 90%信頼区間を示した。

$C_{max,sema,Day10}$、fu_{sema}、$AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$、$C_{max,SNAC,Day10}$ のエンドポイントと SNAC の血清アルブミン非結合画分との関連の更なる探索的解析を、$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ に用いたものと同様の回帰分析を用いて実施した。この事後解析を、上記のエンドポイントについても実施した。

残りの薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントである $t_{max,sema,Day10}$、$t_{½,sema,Day10}$、$t_{max,SNAC,Day10}$、CL/F_{SNAC}、及び $t_{½,SNAC,Day10}$ は、記述統計量を用いて集計した。

安全性に関するセカンダリーエンドポイントの統計提示

安全性に関するセカンダリーエンドポイントの統計解析は実施しなかった。

被験者背景：

	Normal N (%)	Mild N (%)	Moderate N (%)	Severe N (%)
Number of subjects	24	12	12	8
Sex				
Female	13 (54.2)	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (37.5)
Male	11 (45.8)	7 (58.3)	6 (50.0)	5 (62.5)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	8 (100.0)
Race				
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	23 (95.8)	12 (100.0)	12 (100.0)	8 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking habits				
Never smoked	8 (33.3)	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (50.0)
Current smoker	12 (50.0)	7 (58.3)	2 (16.7)	2 (25.0)
Previous smoker	4 (16.7)	2 (16.7)	5 (41.7)	2 (25.0)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index

薬物動態の結果：

セマグルチド

- 1 日 1 回、10 日間投与後のセマグルチドの曝露量（AUC_{0-24h} 及び C_{max}）は、4 つの肝機能群で同様であった。
  - 各肝機能障害群の肝機能正常群に対するセマグルチドの平均 AUC_{0-24h}（nmol*h/L）の比の推定値は、

中等度肝機能障害群の 0.87（90%信頼区間：0.57～1.31)から
軽度肝機能障害群の 0.91（90%信頼区間：0.60～1.40）の範囲であった。
– 各肝機能障害群の肝機能正常群に対するセマグルチドの平均 C_{max}（nmol/L）の比の推定値は、
中等度肝機能障害群の 0.85（90%信頼区間：0.55～1.30）から
軽度肝機能障害群の 0.92（90%信頼区間：0.60～1.40）の範囲であった。

- セマグルチドの t_{max} の中央値は、4 つの肝機能群において 1～1.5 時間の範囲であった。
- セマグルチドの $t_{½}$ の幾何平均は 4 つの肝機能群において 142～156 時間の範囲であった。
- いずれの肝機能群の被験者の尿サンプルにもセマグルチドは検出されなかった。
- *in vitro* fu_{sema} は、肝機能正常群と軽度肝機能障害群では同様であり、肝機能が低下するほど増加した。
  – 各肝機能障害群の平均 fu_{sema} と肝機能正常群の平均 fu_{sema} の比の推定値は、軽度肝機能障害群の 1.08（90% 信頼区間：0.91～1.29）から重度肝機能障害群の 2.15（90%信頼区間：1.84～2.52）の範囲であった。

- 血清アルブミン、直接ビリルビン及びプロトロンビン時間がセマグルチド曝露量に及ぼす影響を同時に探索する線形回帰モデルに基づくと、上記 3 つのパラメータの AUC_{0-24h} 又は C_{max} への影響は認められなかった。しかし、*in vitro* で推定された fu_{sema} は、血清アルブミン濃度の低下及び直接ビリルビンの増加に伴い増加することが認められた。

SNAC

- 1 日 1 回、10 日間投与後の SNAC 曝露量は肝機能が低下するにつれて（つまり、肝機能障害の程度の悪化とともに）増加した。
  – 各肝機能障害群の肝機能正常群に対する SNAC の AUC_{0-24h}（ng*h/L）の比の推定値は、
  軽度肝機能障害群の 1.50（90%信頼区間：1.28～1.74）から
  重度肝機能障害群の 3.64（90%信頼区間：2.84～4.68）の範囲であった。
  – 各肝機能障害群の肝機能正常群に対する SNAC の C_{max}（ng/mL）の比の推定値は、
  軽度肝機能障害群の 1.10（90%信頼区間：0.83～1.45）から
  重度肝機能障害群の 2.00（90%信頼区間：1.10～3.66）の範囲であった。

- Day 1 から Day 10 までに SNAC の蓄積は認められなかった。
- すべての肝機能群において SNAC の t_{max} の中央値は 0.5 時間であった。
- SNAC については明確な終末相が認められなかったため、$t_{½}$ を推定することができなかった。
- SNAC の CL_R において、肝機能の程度の変化に伴うパターンは認められなかった。
  – 各肝機能障害群の肝機能正常群に対する SNAC の平均 CL_R（L/h）の比は、
  中等度肝機能障害群の 0.65（90%信頼区間：0.43～1.00）から
  重度肝機能障害群の 1.20（90%信頼区間：0.75～1.91）の範囲であった。

- SNAC の CL/F の幾何平均は、肝機能の低下と共に低下し、重度肝機能障害群の 78.5 L/h から肝機能正常群の 275.8 L/h の範囲であった。
- SNAC の非結合画分は、肝機能の低下と共に増加した。
  – 各肝機能障害群の肝機能正常群に対する SNAC の $AUCu_{0-24h}$（ng*h/mL）の比の推定値は、
  軽度肝機能障害群の 1.59（90%信頼区間：1.29～1.96）から
  重度肝機能障害群の 6.62（90%信頼区間：4.66～9.42）の範囲であった。
  – 各肝機能障害群の肝機能正常群に対する SNAC の Cu_{max}（ng/mL）の推定比は、
  軽度肝機能障害群の 1.16（90%信頼区間：0.85～1.58）から
  重度肝機能障害群の 3.65（90%信頼区間：1.95～6.85）の範囲であった。

血清アルブミン、直接ビリルビン及びプロトロンビン時間がSNAC曝露量に及ぼす影響を同時に探索する線形回帰モデルに基づき、SNACの$AUC_{0\text{-}24h}$及びC_{max}の両方が直接ビリルビンの増加と共に増加し、SNACの非結合画分は、血清アルブミンの低下及び直接ビリルビンの増加と共に増加することが認められた。
安全性の結果： **有害事象** • 計 27 例（48.2%）が計 58 件の有害事象を報告した。3 つの肝機能障害群の間、又は 3 つの肝機能障害群と肝機能正常群との間で、有害事象を発現した被験者の割合に明らかなパターンは認められなかった。 • 報告された有害事象のほとんどは、中等度〔17 例（30.4%）30 件〕又は軽度〔15 例（26.8%）27 件〕であり、重度の有害事象は 1 件のみであった〔1 例（1.8%）1 件〕。 • 4 つの肝機能群のいずれでも、最も多く報告された有害事象は胃腸障害に分類される事象（23.2%の被験者で 26 件）であり、次いで神経系障害に分類される事象（14.3%の被験者で 9 件：「頭痛」）、代謝及び栄養障害に分類される事象（8.9%の被験者で 5 件）であった。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象のうち、最も多く報告された事象は器官別大分類の「胃腸障害」に含まれる事象〔9 例（16.1%）15 件〕であった。 • 1 例の被験者が「細菌性腹膜炎」により死亡した。本事象は重篤であり、特に注目すべき医学的事象の基準（死亡に至る有害事象）及び試験の中止に至る有害事象に該当した。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係「なし」と判定された。 **低血糖** • 本試験期間中に重大な低血糖は報告されなかった。 • 計 12 件の治験薬投与下で発現した低血糖（ADA 分類による）が報告された。報告された低血糖はすべて無症候性であった。 • 本試験期間中に血糖値確定症候性低血糖（ノボ ノルディスク社の分類による）は報告されなかった。 **臨床検査評価** • スクリーニング（来院 2）から事後調査（来院 10）までに 4 つの肝機能群のいずれにおいても、血液学的検査、血液生化学検査、凝固パラメータ、ホルモン（カルシトニン）及び尿検査の結果に、臨床的に問題となる変化はみられなかった。 **バイタルサイン、心電図及び身体所見** • 投与終了時に脈拍数（平均）の増加が認められたが、3 つの肝機能障害群間又は 3 つの肝機能障害群と肝機能正常群間に脈拍の明らかな傾向はみられなかった。バイタルサインにおいて、臨床的に問題となる変化はみられなかった。 • 4つの肝機能群のいずれの被験者においても、ベースライン（Day 1の投与前）から投与終了時（Day 11）までに、心電図、体重又は身体所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

結論： SNAC を含有する経口セマグルチドを 1 日 1 回、10 日間連続での投与後において： • 肝機能障害によるセマグルチドの薬物動態特性への影響はみられなかったが、肝機能障害の重症度が高くなるにつれて、*in vitro* で推定したセマグルチドの非結合画分は増加した。 • セマグルチドはいずれの肝機能群の尿サンプルにも検出されなかった。 • SNAC 及び非結合 SNAC の曝露量は、肝機能障害の重症度が高いほど増加した。 • 肝機能障害による SNAC の腎クリアランスへの影響はみられなかった。 • SNAC の蓄積はみられなかった。 • SNACを含有する経口セマグルチドは、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者、ならびに正常な肝機能を有する被験者において安全性に問題となる所見は認められず、忍容性良好であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul. 01 Oct 2008）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年 5 月 1 日）及び 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。

2.7.6.14　NN9924-4267

2.7.6.14.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
有効成分の名称： セマグルチド	
治験 ID： NN9924-4267	
Clinicaltrials.gov identifier：NCT02877355 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1175-5246 EudraCT number：2015-004534-10
治験の標題： 2 型糖尿病患者を対象とした経口セマグルチドの薬物動態に対する上部消化管疾患の影響の検討	
治験責任医師名： 本試験では、2 つの治験実施施設のそれぞれにおいて 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。 [redacted], Germany	
治験実施施設： 本試験は以下の 1 ヵ国の 2 施設で実施された。 ドイツ：2 施設でスクリーニングを実施し、2 施設で被験者の組み入れを行った。	
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： 2016 年 8 月 22 日～2017 年 11 月 24 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2018 年 1 月 29 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。。	
報告書作成日： 2018 年 6 月 15 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、経口セマグルチド開発プログラムの一環として、2 型糖尿病患者を対象とし、経口セマグルチド〔吸収促進添加剤 sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate（SNAC）含有〕の薬物動態に対する上部消化管疾患の影響を検討するために実施した。*In vivo* 及び *in vitro* でのデータから、セマグルチドは胃で吸収されることが示されている。2 型糖尿病患者では上部消化管疾患（主に食道、胃、十二指腸）が併発することは一般的によくみられる。したがって、上部消化管疾患が経口セマグルチドの吸収に影響を及ぼすかどうかを検討することは意味がある。すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受け、試験に関連する何らかの手順を実施する前に被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的要件に従い、開発業務受託機関（CRO）の保険の適用を受けた。	
目的： **主要目的** • 2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチドの経口投与後の薬物動態特性に対して上部消化管疾患が	

影響を及ぼすかどうかを検討する。

副次的目的

- 2型糖尿病患者を対象として、SNACの薬物動態特性に対して上部消化管疾患が影響を及ぼすかどうかを検討する。
- 上部消化管疾患を有する又は有さない2型糖尿病患者における経口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、上部消化管疾患を有する又は有さない患者を対象として経口セマグルチドの薬物動態特性、安全性及び忍容性を検討する、多施設共同、反復投与、非盲検、並行群間試験であった。すべての被験者は2型糖尿病と診断されていた。上部消化管疾患を有する被験者は、スクリーニング時点で慢性胃炎及び／又は胃食道逆流性疾患（GERD）と診断されていた。

各被験者の試験期間は、スクリーニングから事後調査までで52～109日間（スクリーニング期間：7日間以上）であった。被験者への説明のための来院を実施した後、3回のスクリーニング来院（それぞれ2～3日の間隔を空けた）を実施した。適格であった被験者は経口セマグルチド3 mgを1日1回、5日間投与した後、経口セマグルチド7 mgを1日1回、5日間投与した。治験薬の最終投与の後、薬物動態のための頻回採血を24時間にわたって実施した。薬物動態のための採血は最終投与後288時間（12日間）継続した。事後調査来院は47±2日〔経口セマグルチドの最終投与から5週間以上〕に実施した。

計画及び解析された被験者数：

中止・脱落する被験者を考慮にいれて、最大60例を試験に組み入れるように計画した。しかしながら、各群の被験者数が必要例数（完了例数：最大53例）に到達したため、リクルートを中止した。詳細は、以下の統計手法の項の検出力に関する記述を参照のこと。

本試験では、223例がスクリーニングを受け、55例が治験薬の投与を受けた（上部消化管疾患を有する被験者36例及び上部消化管疾患を有さない被験者19例）。53例が試験を完了した（上部消化管疾患を有する被験者35例、及び上部消化管疾患を有さない被験者18例）。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 男性又は女性。年齢：18～80歳（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：18.5～39.9
- 最初のスクリーニング来院の180日以上前に2型糖尿病と診断された被験者

上部消化管疾患を有する被験者にのみ適用：

- スクリーニング時に慢性胃炎又は胃食道逆流性疾患（GERD）と診断された被験者

主な除外基準

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で効果の高い避妊法（各国の規制又は習慣に基づく適切な避妊法）を行っていない女性〔効果の高い避妊法とは、年間失敗（望まない妊娠）率が1%未満である避妊法であり、外科的不妊手術、ホルモン付加子宮内避妊具（コイル）、性的禁欲又はパートナーの外科的不妊出術を含む〕。
- 膵炎（急性又は慢性）の既往歴を有する被験者
- 治験薬の吸収に影響を与える可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス手術）の既往歴を有する被験者
- 入院中、禁煙することができない又はその意思がない被験者
- 過去30日以内に50 mLを超える採血、又は最初のスクリーニング来院前90日以内に400 mLを超える全血又は血漿成分献血を行った被験者

主な中止・脱落基準

- 被験者はいつでも自由意思により試験を中止することができた。
- 安全性の懸念がある場合又は試験手順の不遵守が認められた場合、治験責任医師の判断により試験を中止することができた。

以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止することとした。
- 選択基準又は除外基準に抵触しているが本試験に組み入れられた場合
- 妊娠した場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
すべての治験薬は経口投与のため錠剤であった。夜間 6 時間以上の絶食後の朝（8 時±2 時間）に治験薬を投与した。120 mL の水で錠剤を服用した。投与後 30 分間、被験者は着席し飲食は不可とした。投与後 30 分を経過後に朝食をとることができた。投与日 1 日目及び投与日 6～10 日目は治験実施施設で治験薬を投与し、投与日 2～5 日目は自宅で投与した（被験者自身による投与）。

Trial Product	Dose	Batch Number	Expiry Date	Manufactured by
Oral semaglutide	3 mg tablet	F2RC003	14-Jul-2017	Novo Nordisk A/S
Oral semaglutide	3 mg tablet	F2RC045	01-Jun-2018	Novo Nordisk A/S
Oral semaglutide	7 mg tablet	F2RC004	19-Jan-2018	Novo Nordisk A/S

投与期間：
各被験者における投与期間は 10 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験では対照薬は使用しなかった。

評価基準：薬物動態
薬物動態の評価は、セマグルチド及び SNAC の血漿中濃度に基づき行った。セマグルチド及び SNAC の薬物動態エンドポイントは、治験薬の最終投与後の濃度－時間曲線から算出した。
以下の薬物動態に関する項目を評価した：

プライマリーエンドポイント
- 10 回目投与後 0～24 時間のセマグルチドの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h,sema,Day10}$）

薬物動態の主なセカンダリーエンドポイント
- 10 回目投与後 0～24 時間のセマグルチドの最高血漿中濃度（$C_{max,sema,Day10}$）
- 定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）における SNAC の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$）
- 定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）における SNAC の最高血漿中濃度（$C_{max,SNAC,SS}$）

評価基準：安全性
有害事象、低血糖、心電図、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目に基づいて安全性を評価した。
以下の安全性に関する項目を評価した：

安全性エンドポイント
- 初回投与（来院 2、Day 1）から事後調査（来院 11）までの治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- 初回投与（来院 2、Day 1）から事後調査（来院 11）までの治験薬投与下で発現した低血糖の件数
- ベースライン（来院 2、Day 1）から投与終了（来院 7、Day 2）までのバイタルサイン、血液生化学的検査及び血液学的検査パラメータの変化量
- ベースライン（来院 2、Day 1）から事後調査（来院 11）までのカルシトニンの変化量
- スクリーニングから事後調査（来院 11）までの身体所見及び心電図の変化

統計手法：

症例数の設定
経口セマグルチドの 5 つの臨床試験に基づき、対数変換したプライマリーエンドポイントの標準偏差（SD）として 0.48 を用いて症例数を設定した。2 つの投与群おいて異なる症例数となることが許容された：上部消化管疾患を有する／有さない被験者が、24/24、25/23、26/22、28/21、30/20、32/19 又は 35/18 例。例えば、上部消化管疾患を有さない被験者が 18 例の場合（最小値）、上部消化管疾患を有する被験者数は 35 例必要となる。症例数の算出に基づくと、検出力 80%以上で 2 つの投与群間の $AUC_{0\text{–}24h,sema,Day10}$ での 49%の差を検出できる。

解析対象集団の定義

- 最大の解析対象集団－治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。例外的に被験者が最大の解析対象集団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。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- 安全性解析対象集団－治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

薬物動態エンドポイントの解析は、最大の解析対象集団に基づいた。安全性エンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づいて行った。最大の解析対象集団又は安全性解析対象集団から除外された被験者はいなかった。多重性の調整は行わなかった。

統計解析の説明

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の解析は、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,day10}$ を目的変数、年齢と対数変換した体重を連続共変量、性別及びグループ（2水準：上部消化管疾患を有する／有さない）を固定効果とした線形正規モデルを用いて行った。このモデルでは2つの投与群で異なるばらつきを仮定した。このモデルにより得られた対数変換された $AUC_{0-24h,sema,day10}$ の平均の群間差の推定値を元のスケールに逆変換し、その比と対応する両側95%信頼区間を示した。

薬物動態の主なセカンダリーエンドポイント

主なセカンダリーエンドポイントである $C_{max,sema,Day10}$、$AUC_{0-24h,SNAC,SS}$ 及び $C_{max,SNAC,SS}$ は、プライマリーエンドポイントと同様に解析した。

安全性エンドポイント

すべての安全性エンドポイントは記述的に要約した。正式な仮説の検定は行わなかった。

計画した統計解析の変更

計画した統計解析の変更は行わなかった。

被験者背景：

全体として、被験者背景及びベースライン特性は、上部消化管疾患を有する／有さない被験者間で同様であった。

被験者の大部分は男性であった（上部消化管疾患を有する被験者：69.4%、上部消化管疾患を有さない被験者：68.4%）。1例を除いて、すべての被験者が白人であった。平均年齢は約60歳であった（上部消化管疾患を有する被験者：62歳、上部消化管疾患を有さない被験者：58歳）。上部消化管疾患を有する被験者は、上部消化管疾患を有さない被験者と比較して体重とBMIがわずかに大きかった（上部消化管疾患を有する被験者の体重とBMIの平均：92.3 kg及び30.4 kg/m^2、上部消化管疾患を有さない被験者の体重とBMIの平均：83.5 kg及び28.4 kg/m^2）。

HbA1c、空腹時血糖値及び糖尿病罹病期間の平均は、上部消化管疾患を有する／有さない被験者で同様であった〔HbA1cの平均（上部消化管疾患を有する／有さない被験者、以下同様）：7.2%／7.2%（55.0 mmol/mol／55.4 mmol/mol）、空腹時血糖値の平均：8.0 mmol/L／8.1 mmol/L（144.0 mg/dL／146.3 mg/dL）、糖尿病罹病期間の平均：11.7年／11.7年〕。

上部消化管疾患を有する被験者について、23例（63.9%）が胃食道逆流性疾患（GERD）及び慢性胃炎の両方を診断され、8例（22.2%）が胃食道逆流性疾患（GERD）のみ、ならびに5例（13.9%）が慢性胃炎のみを診断された。

有効性の結果：

セマグルチドの薬物動態

- 上部消化管疾患を有する／有さない被験者間でセマグルチドの曝露量に統計的に有意な差はみられなかった。
  - 上部消化管疾患を有さない被験者と比較して上部消化管疾患を有する被験者で曝露量がわずかに大きかった。群間の比の推定値（上部消化管疾患を有する／有さない被験者）は、$AUC_{0-24h,sema,Day10}$ が1.18（95%信頼区間：0.80; 1.75）、$C_{max,sema,Day10}$ が1.16（95%信頼区間：0.77;

1.76）であった。

SNAC の薬物動態

- SNAC の曝露量は、上部消化管疾患を有する／有さない被験者間で同様であった。
  - 群間の比の推定値（上部消化管疾患を有する／有さない被験者）は、$AUC_{0-24h,SNAC,SS}$ が 1.06（95%信頼区間：0.89; 1.26）、$C_{max,SNAC,SS}$ が 1.08（95%信頼区間：0.71; 1.65）であった。

安全性の結果：

有害事象

- 本試験では全体として、2 つの投与群で 34 例（61.8%）が計 93 件の有害事象を報告した。上部消化管疾患を有さない被験者と比較して、上部消化管疾患を有する被験者で報告された事象の件数が多かった〔上部消化管疾患を有する被験者 24 例（66.7%）77 件、上部消化管疾患を有さない被験者 10 例（52.6%）16 件〕。これは主に、上部消化管疾患を有さない被験者よりも上部消化管疾患を有する被験者で、器官別大分類（SOC）の胃腸障害に含まれる有害事象を報告した件数が多かったためであった。胃腸障害の有害事象は最も高頻度で報告された事象であり、報告された有害事象全体の約 46%を占めた。
- 本試験において死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象が 2 件報告された。上部消化管疾患を有する被験者 1 例が上腹部痛 1 件を報告し、上部消化管疾患を有さない被験者 1 例が胃ポリープ切除 1 件を報告した。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係「なし」と判定された。
- 報告されたすべての有害事象が軽度又は中等度であった。
- 試験の中止に至った有害事象はなかった。

安全性に関する臨床検査

- 本試験では、臨床検査パラメータ（血液生化学的検査、血液学的検査及びカルシトニン）について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン、身体所見及び心電図

- 本試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、身体所見又は心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

低血糖

- 本試験では、8 例（14.5%）の被験者が 9 件の低血糖を報告した。
  - 重大な低血糖の報告はなかった。

全体の結論：

- 上部消化管疾患を有する／有さない被験者間でセマグルチドの曝露量に統計的に有意な差はみられなかった。
  - 上部消化管疾患を有さない被験者と比較して上部消化管疾患を有する被験者で曝露量がわずかに大きかったが、臨床的に意味があるとは考えられなかった。
- SNAC の曝露量は、上部消化管疾患を有する／有さない被験者間で同様であった。
- 上部消化管疾患を有する／有さない被験者のいずれにおいても、SNAC を含有したセマグルチドは安全であり、忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.15 NN9924-4065

2.7.6.15.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02070510	UTN：U1111-1140-3741 EudraCT number：2013-001087-39
治験の標題： 健康被験者を対象とした、リシノプリル及びワルファリンの薬物動態に対する経口セマグルチド（NNC0113-0217）の影響を検討する、1 施設、非盲検、1 群、1 投与順序試験	
治験責任医師名： [redacted], Germany	
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で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2014 年 2 月 27 日～2014 年 8 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、2014 年 10 月 30 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
目的： **主要目的** • 定常状態での経口セマグルチドの投与がリシノプリル及びワルファリンの単回投与後の曝露量に影響を及ぼすかどうかを検討する。 **副次的目的** • SNAC の単独投与がリシノプリル又はワルファリンの単回投与後の曝露量に影響を及ぼすかどうかを検討する。 • 経口セマグルチドとの併用投与時のリシノプリル及びワルファリン（S 及び R）の薬物動態特性を検討する。 • 経口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、経口セマグルチド及び sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate/salcaprozate sodium（SNAC）の単独投与がリシノプリル及びワルファリン（S-ワルファリン及び R-ワルファリンのラセミ混合物）の曝露量に影響を及ぼすかどうかを評価する、1 施設、非盲検、1 つの投与順序によるクロスオーバー、薬物相互作用試験であった。経口セマグルチドは、経口投与時のバイオアベイラビリティを向上させるため、吸収促進剤である SNAC を含有する錠剤として投与した。 • 健康被験者にリシノプリル 20 mg を単回投与（Day 1）した後、ワルファリン 25 mg を単回投与（Day 8）し、リシノプリル及びワルファリンの薬物動態（曝露量）をそれぞれ評価した。Day 15 及び Day 22 にリシノプリル 20 mg 及びワルファリン 25 mg をそれぞれ SNAC 300 mg と単回併用投与し、リシノプリル、ワルファリン及び SNAC の薬物動態（曝露量）をそれぞれ評価した。 • 経口セマグルチドの投与は Day 29 に開始した。経口セマグルチドの開始用量は 5 mg とし、1 日 1 回、1 週間（Day 29～Day 35）投与した。続いて、経口セマグルチドの用量を 10 mg に増量して 1 日 1 回、1 週間（Day 36～Day 42）投与した後、20 mg に増量して、定常状態に達するまで 1 日 1 回、4 週間（Day 43～Day 70）投与した。Day 71 から経口セマグルチド 20 mg の投与を継続し、リシノプリル及びワルファリンとの薬物相互作用を評価した。経口セマグルチドの最終投与は Day 84 に行った。 • Day 71 にリシノプリル 20 mg と経口セマグルチド 20 mg を単回併用投与し、Day 78 にワルファリン 25	

mg と経口セマグルチド 20 mg を単回併用投与した。リシノプリル及びワルファリンの投与後、薬物動態評価用の検体をそれぞれ 60 時間及び 168 時間採取した。セマグルチド及び SNAC の最終投与後、薬物動態評価用の検体をそれぞれ 504 時間及び 24 時間採取した。

- 最終の薬物動態評価用検体採取後 0～14 日に事後調査来院を実施した。
- 本試験に組み入れられたすべての被験者に同じ投与方法を適用した。すべての投与は夜間 6 時間以上絶食した後、午前中に実施した。絶食期間中、投与前 2 時間以外は飲水を許可した（ただし、リシノプリルを単回投与する Day 1 及びワルファリンを単回投与する Day 8 は絶食期間を通して飲水を許可した）。投与する薬剤の錠数（1 又は 2 錠）にかかわらず、投与は 120 mL の水で行った。投与後 30 分間の絶食期間中の飲食は不可とした。投与後 30 分間の絶食期間終了後に朝食を提供した。

計画及び解析された被験者数：

計 52 例が治験薬の投与を開始し、46 例が本試験を完了する計画であった。計 163 例の被験者（男女）がスクリーニングされ、そのうち 111 例はスクリーニング不適格となった。スクリーニング不適格例の 45.6%は 1 つ以上の選択基準に合致せず、49.7%は 1 つ以上の除外基準に抵触した（EOT Table 14.1.7 参照）。合致しなかった又は抵触した基準で最も多かったものは、選択基準 4〔スクリーニング来院時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者〕及び除外基準 15（スクリーニング時の安全性に関する臨床検査が基準値から外れている被験者）であった。

計 52 例が無作為割り付けされ、治験薬を投与された。52 例のうち 6 例は試験を中止した〔3 例は有害事象（足関節骨折、胃十二指腸炎、帯状疱疹）により中止し、他の 3 例は「その他の理由」（被験者自身による中止）により中止した〕。46 例が試験を完了した。

52 例が最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団の両方に組み入れられた。

また、被験者をチトクローム P450 2C9（CYP2C9）表現型及び CYP2C9 とビタミン K エポキシド還元酵素複合体サブユニット 1（VKORC1）の遺伝子型に基づいて分類した。

診断及び主要な組入れ基準：

選択基準

- 治験に関連する何らかの手順を実施する前に文書による同意が得られている被験者
- 男性及び女性。年齢：18～75 歳（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：20.0～29.9
- スクリーニング時の既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

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。妊娠可能な女性は治験期間中及び最終投与後 5 週間は効果的な避妊法を行わなければならない。効果の高い避妊法（インプラント、避妊注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正しく使用した場合の年間失敗率が 1%未満の避妊法）のみが許容される。
- クローン病、潰瘍性大腸炎又は他の炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者
- 高血圧（座位で 5 分以上安静にした後の収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超と定義）の被験者。スクリーニング来院時に白衣高血圧が疑われる場合には、再度測定してもよい。
- 過去 1 ヵ月間以内に 50 mL を超える採血、又はスクリーニングの前 3 ヵ月間に 400 mL を超える全血又は血漿成分献血を行った被験者
- 悪性腫瘍、糖尿病、臨床的に問題となる心血管系、呼吸器、代謝、腎、肝、胃腸、内分泌、血液、皮膚、性病、神経及び精神疾患、もしくはその他の重大な疾患の既往歴を有する又は併発している被験者（治験責任医師の判断による）
- 出血障害及び血液凝固障害の既往歴がある又は併発している被験者、あるいは臨床的に問題となる出血性合併症の既往歴を有する被験者（治験責任医師の判断による）
- 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 2 型（MEN 2）の既往歴を有する被験者
- 食道、胃、十二指腸、胆嚢（胆嚢摘除術など）、膵臓又は腸の切除を伴う侵襲的処置及び矯正処置など

消化管手術の既往歴を有する被験者。ただし、虫垂切除術、ヘルニア手術、生検、大腸内視鏡検査及び胃内視鏡検査などの簡単な手術及び診断検査は除く。

- 慢性膵炎又は特発性急性膵炎の既往歴を有する被験者
- 糖尿病又はスクリーニング時の $HbA1_c$ が 6.0%を超える被験者
- スクリーニング時のカルシトニン濃度が 50 ng/L 以上である被験者
- スクリーニング時の安全性に関する臨床検査項目〔国際標準比（INR）、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、アルブミン、アラニントランスアミナーゼ（ALAT）、ヘモグロビン、重炭酸、白血球、血小板、アミラーゼ及びリパーゼなど〕が基準値から外れた被験者、又は B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）及び便潜血陽性の被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

IMP	Dose	Batch Number	Expiry Date
Warfarin (Coumadin®) tablets	5 mg	B00006082 7133459	31 March 2015
Warfarin (Coumadin®) tablets	5 mg	B00005943 3133459	31 March 2015
Lisinopril (Lisinopril-Actavis®) tablets	20 mg	B00006098 4H63181	31 October 2015
SNAC tablets	300 mg	C2RI106	13 November 2015
Semaglutide tablets	5 mg	C2RI054	24 June 2015
Semaglutide tablets	10 mg	C2RI055	26 June 2015
Semaglutide tablets	20 mg	C2RI056	01 July 2015
Semaglutide tablets	20 mg	C2RI111	09 December 2015

Abbreviations: SNAC = sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate/salcaprozate sodium

投与期間：

総試験期間は 26 週間であった。

評価基準：薬物動態

薬物動態評価：セマグルチド、SNAC、リシノプリル及びワルファリンの血漿中濃度

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、空腹時血糖値及び安全性に関する臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、凝固パラメータ（INR）、ホルモン（カルシトニン、女性被験者のみ hCG）、肝炎及び HIV、尿検査〕

統計手法：

検出力の計算

本試験の主要目的は、3 つのプライマリーエンドポイント（$AUC_{0-inf,S\text{-}war,SD}$、$AUC_{0-inf,R\text{-}war,SD}$ 及び $AUC_{0-inf,lis,SD}$）について、定常状態の経口セマグルチド併用時と非併用時を比較することにより検討した。AUC の比を 1.00 と仮定し、対数変換した $AUC_{0-inf,lis,SD}$ の被験者内標準偏差を 0.36 とすると、完了例が 46 例であれば、3 つのすべてのエンドポイントについて経口セマグルチドの併用投与が「影響なし」であることを示す検出力は 80%以上となる。中止・脱落率を約 12%と想定して、本試験には 52 例を組み入れることとした。

解析対象集団の定義

最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成され、両解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。薬物動態エンドポイントの解析は最大の解析対象集団を用い、安全性エンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づいて行った。

プライマリーエンドポイント

- $AUC_{0-inf,S\text{-}war,SD}$：単回投与後 0 時間から無限大時間までの S-ワルファリン濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{0-inf,R\text{-}war,SD}$：単回投与後 0 時間から無限大時間までの R-ワルファリン濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{0-inf,lis,SD}$：単回投与後 0 時間から無限大時間までのリシノプリル濃度-時間曲線下面積

プライマリーエンドポイントは、標準的なノンコンパートメント法により算出した。各エンドポイントは2つの面積、すなわち、0時間から最終定量可能時点までの曲線下面積と最終定量可能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。

3つのプライマリーエンドポイントをそれぞれ定常状態の経口セマグルチド併用時と非併用時について算出した。3つのエンドポイントのそれぞれについて、経口セマグルチド併用時のAUCと経口セマグルチド非併用時のAUCの比を求め、「影響なし」の区間を（0.80; 1.25）として経口セマグルチドの併用投与の影響を評価した。すなわち、$AUC_{0-\infty,lis,SD}$の比の両側90%信頼区間が完全に（0.80; 1.25）の範囲に入る場合に経口セマグルチドの併用投与が「影響なし」であるとした。

副次的目的である、SNACの単独投与がリシノプリル又はワルファリンの単回投与時の薬物動態（曝露量）に影響を及ぼすかどうかについて検討するため、Day 22（SNAC単独との併用時）に求めたプライマリーエンドポイントである$AUC_{0-\infty,S\text{-}war,SD}$及び$AUC_{0-\infty,R\text{-}war,SD}$をDay 8（SNAC及び経口セマグルチド非併用時）に求めたそれぞれのエンドポイントと比較した。さらに、Day 15（SNAC単独との併用時）に求めたプライマリーエンドポイントである$AUC_{0-\infty,\ lis,SD}$をDay 1後（SNAC及び経口セマグルチド非併用時）に求めたエンドポイントと比較した。いずれの比較の解析もプライマリーエンドポイントの解析と同じ方法で実施した。

<u>主なセカンダリーエンドポイント</u>

- $C_{max,S\text{-}war,SD}$：単回投与後0時間から168時間までの最高血漿中S-ワルファリン濃度
- $C_{max,R\text{-}war,SD}$：単回投与後0時間から168時間までの最高血漿中R-ワルファリン濃度
- $C_{max,lis,SD}$：単回投与後0時間から60時間までの最高血漿中リシノプリル濃度

$C_{max,S\text{-}war,SD}$、$C_{max,R\text{-}war,SD}$及び$C_{max,lis,SD}$は、それぞれS-ワルファリン、R-ワルファリン及びリシノプリルの0時間から168時間まで、0時間から168時間まで、及び0時間から60時間まで（エンドポイントで定義されているとおり）のすべての有効濃度のうち最高濃度とした。

有害事象はMedDRAバージョン17.0（最新版）を用いてコード化した。血液生化学的検査、血液学的検査、カルシトニン及び尿検査パラメータは記述統計量を用いて来院別（測定日別）に要約した。

低血糖はノボ ノルディスク社の確定低血糖の分類及びADAの低血糖分類に従って分類した。正常な生理学的条件下では、低血糖の症状が現れるのは血糖値が3.1 mmol/L（56 mg/dL）を下回った場合である。そのため、ノボ ノルディスク社は血糖値がそのカットオフ値を下回る低血糖を血糖値確定低血糖とした。ノボ ノルディスク社は、ADA分類に加え、重大な又は血糖値確定症候性低血糖をADA分類に準じた重大な低血糖又は血糖値が3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満で低血糖症状を伴う低血糖として定義して、低血糖分類に用いた。低血糖は治験薬投与下で発現したものと治験薬非投与下で発現したものに分け、別々に一覧表に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び体温は記述統計量を用いて来院別（測定日別）に要約した。身体所見は来院別（測定日別）に要約し、異常所見を一覧表に示した。

統計解析計画の変更

データベースロックの前に統計解析の計画変更が行われた。

<u>追加の感度分析</u>

Day 22に、12例がワルファリン25 mg及びSNAC 300 mgを併用投与するところを、誤ってワルファリン5 mg及びSNAC 300 mgを併用投与した。本件は治験実施計画書からの逸脱として記録された。SNACの単独投与がワルファリンの単回投与時の薬物動態（曝露量）に影響を及ぼすかどうかを検討するための解析について、当該12例を除外した感度分析を実施した。これによって影響を受けるエンドポイントは$AUC_{0-\infty,\ S\ war,\ SD}$、$AUC_{0-\infty,\ R\text{-}war,\ SD}$、$C_{max,\ S\text{-}war,\ SD}$及び$C_{max,R\text{-}war,SD}$であった。4例においてセマグルチドプロファイルがリシノプリル又はワルファリンとの併用投与時に定常状態に達していないと考えられたため、以下のエンドポイント（$AUC_{0-\infty,\ S\text{-}war,\ SD}$、$C_{max,S\text{-}war,SD}$、$AUC_{0-\infty,R\text{-}war,SD}$、$C_{max,R\text{-}war,SD}$、$AUC_{0-\infty,\ lis,\ SD}$、$C_{max,lis,SD}$）について、4例を除外した感度分析を実施した。感度分析については、有効性の結果の項に記載する。

<u>サブグループ解析</u>

$AUC_{0-\infty,R\text{-}war,SD}$及び$C_{max,R\text{-}war,SD}$については、R-ワルファリンがCYP2C9により代謝されないため、遺伝子型

別のサブグループ解析は実施しなかった。

被験者背景：

最大の解析対象集団には 52 例の被験者が含まれ、そのうち 18 例は女性であった。ヒスパニック系及びラテン系の被験者はいなかった。大部分の被験者（50 例）は白人であり、2 例がその他の人種であった。被験者を CYP2C9 遺伝子型に基づいて低代謝型（poor metabolizer：1 例）、中間代謝型（intermediate metabolizer：23 例）及び通常代謝型（extensive metabolizer：28 例）に分類した。また、CYP2C9/VKORC1 遺伝子型に基づいて被験者を INR 低値（29 例）、中等値（21 例）、高値（2 例）に分類した。ベースラインの被験者背景を下記に示す。

	Total
Number of subjects	52
Age (years)	
N	52
Mean (SD)	54.1 (13.4)
Median	58.0
Min ; Max	22 ; 73
Height (m)	
N	52
Mean (SD)	1.74 (0.09)
Median	1.75
Min ; Max	1.5 ; 1.9
Body weight (kg)	
N	52
Mean (SD)	76.9 (11.5)
Median	76.6
Min ; Max	51.7 ; 102.0
BMI (kg/m^2)	
N	52
Mean (SD)	25.51 (2.76)
Median	25.39
Min ; Max	20.5 ; 29.8
HbA1c (%)	
N	52
Mean (SD)	5.4 (0.2)
Median	5.5
Min ; Max	4.9 ; 6.0
INR	
N	52
Mean (SD)	0.99 (0.05)
Median	0.99
Min ; Max	0.89 ; 1.09

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index
BMI is calculated based on baseline measurements of body weight and height.

薬物動態の結果：

リシノプリル又はワルファリンと経口セマグルチド（定常状態）又は SNAC との併用投与時に、リシノプリル 20 mg 又はワルファリン（S-及び R-ワルファリン）25 mg の単回投与後の曝露量に影響はなかった（$AUC_{0-\infty\ SD}$により評価）。比の推定値の 90%信頼区間は事前に設定した「影響なし」の区間である 0.80～1.25 の範囲内であった。

ワルファリンと SNAC の併用投与時の結論は、ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の代わりにワルファリン 5 mg 及び SNAC 300 mg を誤って併用投与した 12 例を除外した感度分析に基づいている。

プライマリーエンドポイント

リシノプリル：

- リシノプリル 20 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与はリシノプリルの総曝露量（$AUC_{0-\infty,lis,SD}$）に影響を及ぼさなかった。
  - リシノプリル及び経口セマグルチドの併用投与とリシノプリル単独投与の比の推定値は 1.07（90%

信頼区間[0.99; 1.15]）であった。

- リシノプリル 20 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与はリシノプリルの総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - リシノプリル及び SNAC の併用投与とリシノプリルの単独投与の比の推定値は 0.95（90%信頼区間[0.89; 1.01]）であった。

<u>S-ワルファリン及び R-ワルファリン：</u>

- ワルファリン 25 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与は S-ワルファリン及び R-ワルファリン（$AUC_{0-\infty, S\text{-}war, SD}$ 及び $AUC_{0-\infty, R\text{-}war, SD}$）の総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び経口セマグルチドの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は、S-ワルファリンが 1.08（90%信頼区間[1.04; 1.12]）、R-ワルファリンが 1.11（90%信頼区間[1.06; 1.15]）であった。
- S-ワルファリンの中間代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与は S-ワルファリンの総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び経口セマグルチドの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 1.06（90%信頼区間[1.01; 1.11]）であった。
- S-ワルファリンの通常代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与は S-ワルファリンの総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び経口セマグルチドの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 1.08（90%信頼区間[1.02; 1.15]）であった。.
- ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与は S-ワルファリン及び R-ワルファリンの総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び SNAC の併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は、S-ワルファリンが 1.04（90%信頼区間[1.02; 1.07]）、R-ワルファリンが 1.06（90%信頼区間[1.03; 1.08]）であった。
- S-ワルファリンの中間代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与は S-ワルファリンの総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び SNAC の併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 1.06（90%信頼区間[1.02; 1.10]）であった。
- S-ワルファリンの通常代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与は S-ワルファリンの総曝露量に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び SNAC の併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 1.03（90%信頼区間[0.99; 1.06]）であった。

セカンダリーエンドポイント

<u>リシノプリル：</u>

- リシノプリル 20 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与はリシノプリルの最大曝露量（$C_{max,lis,SD}$）に影響を及ぼさなかった。
  - リシノプリル及び経口セマグルチドの併用投与とリシノプリル単独投与の比の推定値は 0.96（90%信頼区間[0.88; 1.06]）であった。
- リシノプリル 20 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与はリシノプリルの C_{max} に影響を及ぼさなかった。
  - リシノプリル及び SNAC の併用投与とリシノプリル単独投与の比の推定値は 0.89（90%信頼区間[0.81; 0.97]）であった。

<u>S-ワルファリン及び R-ワルファリン：</u>

- ワルファリン 25 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与は S-ワルファリン及び R-ワルファリンの最大曝露量（$C_{max,S\text{-}war,SD}$ 及び $C_{max,R\text{-}war,SD}$）に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び経口セマグルチドの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は、S-ワルファリンが 0.88（90%信頼区間[0.83; 0.94]）、R-ワルファリンが 0.91（90%信頼区間[0.86; 0.96]）であった。
- S-ワルファリンの中間代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与は S-ワルファリンの C_{max} に影響を及ぼさなかった。

- ワルファリン及び経口セマグルチドの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 0.88（90%信頼区間[0.82; 0.95]）であった。

- S-ワルファリンの通常代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び定常状態での経口セマグルチド 20 mg の併用投与は S-ワルファリンの C_{max} を 11%低下させた。
  - ワルファリン及び経口セマグルチドの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 0.89 であり、90%信頼区間[0.7996; 0.98]は事前に設定した 0.80～1.25 の範囲内でなかった。
- ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与は S-ワルファリン及び R-ワルファリンの C_{max} に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び SNAC の併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は、S-ワルファリンが 0.94（90%信頼区間[0.88; 1.01]）、R-ワルファリンが 0.96（90%信頼区間[0.90; 1.02]）であった。
- S-ワルファリンの中間代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与は S-ワルファリンの C_{max} に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及び SNAC の併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は 0.96（90%信頼区間[0.88; 1.05]）であった。
- S-ワルファリンの通常代謝型の被験者において、ワルファリン 25 mg 及び SNAC 300 mg の併用投与は S-ワルファリンの C_{max} に影響を及ぼさなかった。
  - ワルファリン及びSNACの併用投与とワルファリン単独投与の比の推定値は0.93（90%信頼区間[0.83; 1.05]）であった。

安全性の結果：

- 試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。
- 治験薬を投与した被験者の 85%（44/52 例）で 294 件の有害事象が報告された。有害事象はすべて軽度（255/294 件）又は中等度（39/294 件）であり、重度の有害事象は報告されなかった。
- 中等度の疲労を発現した 1 例を除くすべての被験者が有害事象から回復した。疲労は治験責任医師によりセマグルチド 20 mg との因果関係が「可能性あり」と判定された。治験責任医師の判断で、当該被験者の治験薬の用量は変更されなかった。当該事象の転帰は試験終了時点で軽快であった（治験責任医師の判定）。
- リシノプリル、ワルファリン又は SNAC との因果関係が「あり」と判定された有害事象はなかった。29%（15/52 例）の被験者で報告された 25 件の有害事象は、治験責任医師により経口セマグルチドとの因果関係が「あり」と判定された。
- 17%の被験者で報告された 10 件の有害事象、15%の被験者で報告された 12 件の有害事象、14%の被験者で報告された 11 件の有害事象及び 65%の被験者で報告された 170 件の有害事象が、治験責任医師により、それぞれリシノプリル、ワルファリン、SNAC 及び経口セマグルチドとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
- 経口セマグルチドの投与により、胃腸障害の有害事象、ならびに脈拍、リパーゼ及びアミラーゼの上昇といった GLP-1 の薬剤クラスで予測される作用が認められた。
- リシノプリルの単独投与後では 17%（9/52 例）の被験者で 15 件の有害事象が報告され、リシノプリルと経口セマグルチドの併用投与後は 39%（18/46 例）の被験者で 46 件の有害事象が報告された。ワルファリン単独投与後では 12%（6/50 例）の被験者で 7 件の有害事象が報告され、ワルファリンと経口セマグルチドの併用投与後は 22%（10/46 例）の被験者で 19 件の有害事象が報告された。セマグルチド単独投与期間中は 69%（34/49 例）の被験者で 163 件の有害事象が報告された。本試験では、投与期間が異なるため、各治療間の直接比較は適切ではないと考えられる。また、セマグルチド単独投与期間には、初期に一部の器官別大分類の有害事象が多く発現すると予想される用量漸増期間が含まれている。
- 特に注目すべき医学的事象（MESI）は 12 例の被験者で 12 件認められた。これらはすべて投薬過誤であった（ワルファリン 25 mg の代わりに 5 mg が投与された）。
- 本試験では、治験薬との因果関係がある出血性事象（鼻出血）が 1 件報告された。本事象の重症度は中等度であり、当該被験者の INR_{max} は 2.53 であり、治験責任医師によりワルファリンとの因果関係が「可能性あり」と判定された。当該被験者は回復した。

- 2 例の被験者で INR_{max} が 3.5 を超えたが、症状はみられなかった。
- 3 例の被験者が治験薬との因果関係「なし」と判定された有害事象（足関節骨折、胃十二指腸炎、帯状疱疹）により試験を中止した。
- 試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査パラメータ及びホルモンに臨床的に問題となる影響又は系統的な変化はみられなかった（治験責任医師の判断による）。
- 経口セマグルチドの投与期間中、アミラーゼ及びリパーゼの平均濃度が上昇した。この変動は、主にリパーゼ及びアミラーゼの一過性の増加が発現した個々の被験者に起因するものであるが、膵炎の徴候及び症状はみられなかった。
- リシノプリルの単回投与後、8 例の被験者で収縮期血圧及び拡張期血圧が顕著に低下した（収縮期血圧＜80 mmHg 及び拡張期血圧＜60 mmHg）。リシノプリルと経口セマグルチドの併用投与による相加効果の兆候がみられたが、一貫した傾向は認められなかった。
  - 収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は治験責任医師により臨床的に問題ありとは判定されなかった。
  - 8 例中 4 例の被験者で、浮動性めまいが有害事象として報告された。
- 経口セマグルチドの投与開始後（Day 29）、脈拍数の平均が増加し、ベースラインからの平均変化量に反映された。リシノプリルの単回投与後には脈拍の一過性の低下もみられたが、個々のプロットを検討したところ明確な傾向は認められなかった。
- 本試験では、心電図及び身体所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった（治験責任医師の判断による）。
- 本試験では、ノボ ノルディスク社の定義及び ADA の定義に基づく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。
- 体重のベースラインから投与終了時（来院 12、Day 85）までの低下量の平均（SD）は 4.0（3）kg であり、ベースラインから事後調査までの低下量の平均（SD）は 3.1（3）kg であった。

結論：

- リシノプリル 20 mg 又はワルファリン（S-及び R-ワルファリン）25 mg の単回投与後の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）に、定常状態での経口セマグルチド 20 mg 又は SNAC 300 mg の併用投与による影響はなかった。
- リシノプリル 20 mg 又はワルファリン（S-及び R-ワルファリン）25 mg の単回投与後の最高濃度（C_{max}）に、定常状態での経口セマグルチド 20 mg 又は SNAC 300 mg の併用投与による影響はなかった。
- 本試験の健康被験者において、経口セマグルチドは単独投与時及びリシノプリル又はワルファリンとの併用投与時のいずれにおいても忍容性は良好であり、予測できない安全性上の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（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 FDA 21 CFR 312.120（Food and Drug Administration. Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 312, Investigational New Drug Application - Foreign clinical studies not conducted under an IND. 2013）を遵守して実施された。

2.7.6.16 NN9924-4145

2.7.6.16.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark	
有効成分の名称： セマグルチド、メトホルミン、ジゴキシン、SNAC	
Trial Registration ID-number： NCT02249910	UTN：U1111-1150-0801 EudraCT number：2013-004820-12
治験の標題： 治験実施計画書の標題： 健康被験者を対象とした、メトホルミン及びジゴキシンの薬物動態に対する経口セマグルチドの影響を検討する、1 施設、非盲検、1 群、1 投与順序試験 www.clinicaltrials.gov における標題： Investigating the influence of oral semaglutide on pharmacokinetics of metformin and digoxin in healthy subjects	
治験責任医師名： 本試験では 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。 [redacted], Germany.	
治験実施施設： 本試験は以下の 1 ヵ国の 1 施設で実施された。 [redacted], 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 9 月 18 日～2015 年 3 月 6 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 19 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。ARGUS 安全性データベースの cut-off date は 2015 年 6 月 2 日である。	
目的： **主要目的** • 経口セマグルチドがメトホルミン又はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。 **副次的目的** • SNAC 単剤がメトホルミン又はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。 • 経口セマグルチドをメトホルミン又はジゴキシンと併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
治験方法： 本試験は、経口セマグルチド又は sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate/salcaprozate sodium（SNAC）単剤との併用投与がメトホルミン及びジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを評価する、1 施設、非盲検、1 つの投与順序によるクロスオーバー、薬物相互作用試験であった。経口セマグルチドは、経口投与時のバイオアベイラビリティを向上させるため、吸収促進剤である SNAC を含有する錠剤として投与した。 • メトホルミン及びジゴキシンの薬物動態を以下の 3 つの投与期において評価した： – 単独投与	

- SNAC 単剤との併用投与
- 経口セマグルチドとの併用投与

- メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回、3 日間投与を 3 つの異なる投与期（Day 1～3、Day 17～19、及び Day 75～77）に行い、さらに、4 日目（Day 4、20 及び 78）に 1 回投与した。ジゴキシン 500 µg（250 µg 錠を 2 錠）の単回投与を Day 8、24 及び 82 に行った。
- いずれの被験者も、最初の投与期（Day 1, 2, 3, 4）にメトホルミン 850 mg の 7 回投与を受け、2 番目の投与期（Day 8）にジゴキシン 500 µg の単回投与を受けた。続く投与期（Day 17, 18, 19, 20）では被験者はメトホルミン 850 mg の 7 回投与を受けたが、その際にメトホルミンの朝投与時（1、3、5、7 回目投与時）に SNAC 単剤（300 mg）の併用投与を受けた。Day 24 では、SNAC 単剤（300 mg）をジゴキシン 500 µg と併用投与した。経口セマグルチドの 1 日 1 回投与は Day 33 から開始した〔5 mg を 1 週間（Day 33～39）、10 mg を 1 週間（Day 40～46）、20 mg を 4 週間（Day 47～74）投与し、セマグルチドを定常状態に到達させた〕。Day 75 からセマグルチド 20 mg の 1 日 1 回投与を、メトホルミン及びジゴキシンの薬物動態用採血期間が終了するまで継続した。セマグルチドが定常状態に到達してから（Day 75）、メトホルミンの最終投与期を開始した。被験者は、メトホルミン 850 mg の 7 回投与を受けた（Day 75～77 に 1 日 2 回投与を、さらに Day 78 に 1 回投与）。この際、朝の投与時に経口セマグルチド 20 mg を併用投与した。その後、ジゴキシンの最終投与期を開始した。ここでは、経口セマグルチド 20 mg と併用してジゴキシン 500 µg の単回投与を行った（Day 82）。各投与期の間には、ウオッシュアウト期間を設けた（本期間中薬物動態を評価した）。事後調査来院は、来院 16 の 10～14 日後に実施した。
- 本試験では無作為割付けを行わなかった。組み入れたすべての被験者に対して、同じ薬剤を同じ用法・用量で投与した。
- 試験実施施設へモニタリング訪問して、症例報告書が正確に作成されていること及び治験実施計画書を遵守していることを確認し、原データ及びドラッグアカウンタビリティを確認し、作成された症例報告書を回収した。

計画及び解析された被験者数：

96 例の被験者をスクリーニングし、32 例の被験者を組み入れるように計画した。本試験を完了する被験者が 28 例と予測した。本試験を計画通りに終了させるため、試験期間中に待機被験者の募集も行った。本試験には、年齢 18 歳以上 75 歳以下の健康被験者（男女）を組み入れた。計 83 例（男女）をスクリーニングした。この内の 37 例がスクリーニング不適格となり、14 例が治験薬を投与する前に中止した。計 32 例に治験薬投与が行われた。1 例が、経口セマグルチド 10 mg 投与の 6 日目に有害事象発現のため、用量漸増期間中に中止した。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 男性及び女性。年齢：18～75 歳（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：20.0～29.9
- 既往歴、身体所見、スクリーニング来院時に実施したバイタルサイン、心電図、安全性に関する臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

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。妊娠可能な女性は治験期間中及び最終投与後 5 週間は効果的な避妊法を行わなければならない。効果の高い避妊法（インプラント、避妊注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正しく使用した場合の年間失敗率が 1%未満の避妊法）のみが許容される。
- クローン病、潰瘍性大腸炎又は他の炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者
- 高血圧（座位で 5 分以上安静にした後の収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超と定義）の被験者。スクリーニング来院時に白衣高血圧が疑われる場合には、再度測定してもよい。
- 過去 1 ヵ月間以内に 25 mL を超える採血、又はスクリーニングの前 3 ヵ月間に 400 mL を超える全血又は血漿成分献血を行った被験者

中止・脱落基準

- 選択・除外基準に抵触しているが本試験に組み入れられた場合
- 妊娠した場合
- 妊娠を希望した場合
- Day 87（最終投与日）前に経口セマグルチドにより BMI が 18.5 kg/m^2 以下となった場合
- 経口セマグルチドの最終投与前に急性膵炎と診断された場合（以下の 3 項目のうち 2 項目以上が該当する場合：特徴的な腹痛、アミラーゼ又はリパーゼが基準範囲上限の 3 倍を超える、ならびにコンピューター断層撮影法又は磁気共鳴映像法による特徴的所見）
- スクリーニング後に全血又は血漿成分献血を行った場合
- メトホルミン又はジゴキシンの薬物動態に影響を与える可能性があると治験責任医師が判断した処方薬や一般薬、薬用植物製剤（St Johns wort を含む）又はサプリメント（日常的なビタミン剤を含む）を使用した場合

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

IMP	Dose	Dosage form	Route of administration	Batch Number	Expiry Date
Semaglutide 5 mg tablets	5 mg	Tablet	Oral	C2RI109	19 November 2015
Semaglutide 10 mg tablets	10 mg	Tablet	Oral	C2RI110	21 November 2015
Semaglutide 20 mg tablets	20 mg	Tablet	Oral	C2RI111	09 December 2015
Metformin	850 mg	Tablet	Oral	DV1344	31 July 2016
Digoxin	250 µg + 250 µg	Tablet	Oral	130801	31 August 2016
Placebo C[a]	300 mg	Tablet	Oral	C2RI106	13 November 2015

[a]Placebo C contained 300 mg SNAC-alone.

Abbreviations: IMP = investigational medicinal products; SNAC = sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate/salcaprozate sodium.

投与期間：

投与期間の合計は 87 日間であった。

評価基準：薬物動態

薬物動態の評価：セマグルチド、SNAC、メトホルミン及びジゴキシンの血漿中濃度

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、ならびに臨床検査パラメータ〔血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び糖代謝（HbA1c）パラメータ、ホルモン（カルシトニン及び hCG［女性のみ］）、ならびに肝炎ウイルスやヒト免疫不全ウイルス（HIV）に関する血清学的スクリーニングパラメータ〕

統計手法：

検出力の計算

本試験の主要目的は、2 つのプライマリーエンドポイント（$AUC_{0-12h,met,SS}$ 及び $AUC_{0-\infty,dig,SD}$）について、定常状態の経口セマグルチド併用時と非併用時を比較することにより検討した。この比較は、「影響なし」の区間（生物学的同等性の基準）（0.80; 1.25）を用いて経口セマグルチド併用投与の影響を評価するために行われた。経口セマグルチド併用時と非併用時の $AUC_{0-12h,met,SS}$ の比の両側 90%信頼区間が完全に（0.80; 1.25）の範囲に入る場合に、経口セマグルチドの併用投与が「影響なし」であるとした。ジゴキシンについても $AUC_{0-\infty,dig,SD}$ を用いて同様の方法を用いた。この 2 つのエンドポイントに対して経口セマグルチド併用投与が影響ないことを示すための同時検出力を算出した。この検出力の計算は、有意水準 5%の 2 つの片側 t-検定（対数変換値に基づく）及び「影響なし」の基準値（log(0.80)及び log(1.25)）を用いて実施した。AUC の比が 1.03 で、2 つのプライマリーエンドポイントが評価可能な被験者数が 28 例と仮定すると、この 2 つのエンドポイントに対して経口セマグルチドの併用投与が「影響なし」と結論付けるための検出力

は95%以上となる。中止・脱落率を約12%と仮定し、本試験には32例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を、ICH E9に従って定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）－FASには、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべて被験者を含めた。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがあった。その場合、除外する正当な理由を、文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団－安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

薬物動態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安全性解析対象集団に基づいて行った。

エンドポイントに関して実施した統計解析

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以下の通りである：

- $AUC_{0-12h,met,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～12時間）の血漿中メトホルミン濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{0-\infty,dig,SD}$：単回投与後の0時間～無限大時間の血漿中ジゴキシン濃度－時間曲線下面積

プライマリーエンドポイントは、いずれも標準的なノンコンパートメント法により算出した。2つのプライマリーエンドポイントのそれぞれについて、定常状態の経口セマグルチド併用時のAUCを非併用時のAUCと比較した。本比較は、エンドポイントごとに、対数変換したAUCを目的変数とし、被験者及び経口セマグルチド併用の有無を固定効果とした正規線形モデル（ANOVA）を用いて行った。対数変換したAUCの群間差の推定値を元のスケールに変換し、その比を対応する両側90%信頼区間とともに示した。これらの比において、定常状態の経口セマグルチド併用時のAUCを分子とし、経口セマグルチド非併用時のAUCを分母とした。「影響なし」の区間として0.80～1.25（生物学的同等性の基準）を用いた。これは、$AUC_{0-12h,met,SS}$の比の両側90%信頼区間が完全に（0.80; 1.25）の範囲に入る場合に、経口セマグルチドの併用投与は$AUC_{0-12h,met,SS}$に対して「影響なし」であるとした。同様に、$AUC_{0-\infty,dig,SD}$の比の両側90%信頼区間が完全に（0.80; 1.25）の範囲に入る場合に、経口セマグルチドの併用投与は$AUC_{0-\infty,dig,SD}$に対して「影響なし」であるとした。

副次的目的である、SNACの単独投与が定常状態のメトホルミン又は単回投与後のジゴキシンの薬物動態（曝露量）に影響を及ぼすかどうかについて検討するため、Day 20及び24（SNAC単独との併用時）に求めたプライマリーエンドポイントである$AUC_{0-12h,met,SS}$及び$AUC_{0-\infty,dig,SD}$をDay 4及び8（SNAC又は経口セマグルチド非併用時）に求めたそれぞれのエンドポイントと比較した。いずれの比較の解析もプライマリーエンドポイントの解析と同じ方法で実施した。

主なセカンダリーエンドポイント

主な薬物動態のセカンダリーエンドポイントは以下の通りである：

- $C_{max,met,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～12時間）の最高血漿中メトホルミン濃度
- $C_{max,dig,SD}$：単回投与後の0時間～120時間の最高血漿中ジゴキシン濃度
- $C_{max,sema,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～24時間）の最高血漿中セマグルチド濃度
- $AUC_{0-24h,SNAC,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～24時間）の血漿中SNAC濃度－時間曲線下面積

$C_{max,met,SS}$、$C_{max,dig,SD}$及び$C_{max,sema,SS}$は、それぞれメトホルミン、ジゴキシン及びセマグルチドのすべての有効濃度のうち最高濃度とした。$AUC_{0-24h,SNAC,SS}$は、濃度の実測値及び実際の時間に基づき、線形台形法を用いて算出した。主要目的のための検討をさらに行うため、薬物動態エンドポイントである$C_{max,met,SS}$及び$C_{max,dig,SD}$をプライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。その他の薬物動態のセカンダリーエンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは以下の通りである：

- 初回投与（Day 1）から投与終了後の事後調査来院（Day 118～122）完了までの間に報告された治験薬投与下で発現した有害事象の件数

- 初回投与（Day 1）から投与終了後の事後調査来院（Day 118～122）完了までの間に報告された低血糖の件数
- ベースライン（Day -1）から投与終了時（Day 88）までのバイタルサイン、身体所見、心電図、安全性に関する臨床検査項目（尿検査を含む）の変化

有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）の最新バージョン（17.1 版）を用いてコード化した。有害事象は記述統計量を用いて要約した。治験薬投与下以外で発現した有害事象は一覧表で提示した。有害事象は、すべての有害事象、重篤な有害事象、重症度別有害事象、治験薬との因果関係別有害事象を含む要約表として示した。さらに、器官別大分類及び基本語に基づいた要約表も作成した。低血糖はノボ ノルディスク社の確定低血糖の分類及び ADA の低血糖分類に従って分類した。正常な生理学的条件下では、低血糖の症状が現れるのは血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）を下回った場合である。そのため、ノボ ノルディスク社は血糖値がそのカットオフ値を下回る低血糖を血糖値確定低血糖とした。ノボ ノルディスク社は、ADA 分類に加え、重大な又は血糖値確定症候性低血糖を ADA 分類に準じた重大な低血糖又は血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満で低血糖症状を伴う低血糖として定義して、低血糖分類に用いた。低血糖は治験薬投与下で発現したものと治験薬非投与下で発現したものに分け、別々に一覧表に示した。

有害事象及び低血糖の要約は、すべての投与期及び以下の投与期に対して作成した：

- SNAC 単剤又は経口セマグルチドとの併用がないメトホルミン又はジゴキシン曝露期間（Day 1～17）
- SNAC 単剤との併用があるメトホルミン又はジゴキシン曝露期間（Day 17～33）
- 経口セマグルチドとの併用があるメトホルミン又はジゴキシン曝露期間（Day 75～91）
- 経口セマグルチド単剤の曝露期間〔Day 33～75 及び Day 91 から事後調査来院（Day 118～122）まで〕

さらに、終わりの 2 期間を併合し（Day 33 から事後調査来院まで）、経口セマグルチド投与期として要約した。

計画した統計解析の変更

データベースロックの前に統計解析の計画変更が行われた。

セマグルチドの薬物動態エンドポイント

治験実施計画書に従って、セマグルチドの定常状態での薬物動態エンドポイントは最終投与時点（Day 87）で算出し、要約した。さらにセマグルチドの定常状態での薬物動態エンドポイントは Day 78（メトホルミンと経口セマグルチドの併用投与）時点及び Day 82（ジゴキシンと経口セマグルチドの併用投与）時点においても算出し、要約した。

体重

体重は、記述統計量を用いて、来院別（測定日別）に要約した。ベースライン（Day -1）から投与終了時及び事後調査来院時までの体重の変化量、ならびに経口セマグルチドの初回投与時（Day 33）からの体重の変化量を要約した。スクリーニング時から事後調査来院時までの体重の平均プロット及び個々のデータのプロットを作成した。

空腹時血糖値

本試験では空腹時血糖値を個別のエンドポイントとして設定しておらず、低血糖の確認のための安全性測定値の一部であった。空腹時血糖値を来院別に要約した。ベースラインからの空腹時血糖値の変化量も要約した。

被験者背景：

FAS には 32 例（女性 12 例、男性 20 例）が含まれた。被験者はすべて白人で、ヒスパニック系及びラテン系の被験者はいなかった。ベースラインの年齢は 27 歳～73 歳で、平均年齢は 59 歳であった。ベースラインの体重は 58.2 kg～104.7 kg で、平均体重は 76 kg であった。ベースラインの平均 BMI は 25.4 kg/m^2、平均 HbA_{1c} は 5.4%、平均空腹時血糖値は 5.5 mmol/L であった。

薬物動態の結果：

プライマリーエンドポイント

メトホルミン

- 定常状態のメトホルミン 850 mg を定常状態の経口セマグルチド 20 mg と併用投与した時、メトホルミンの総曝露量（$AUC_{0-12h,met,SS}$）は増加した。
  - 比〔経口セマグルチドと併用したメトホルミン／メトホルミン単独〕の推定値は 1.32（90%信頼区間[1.23 ; 1.43]）であった。
- 定常状態のメトホルミン 850 mg を SNAC 300 mg 単剤と併用投与した時、メトホルミンの総曝露量は影響を受けなかった。
  - 比（SNAC 単剤と併用したメトホルミン／メトホルミン単独）の推定値は 1.05（90%信頼区間[0.99 ; 1.12]）であった。

ジゴキシン

- 単回投与のジゴキシン 500 µg を定常状態の経口セマグルチド 20 mg と併用投与した時、ジゴキシンの総曝露量（$AUC_{0-\infty,dig,SD}$）は影響を受けなかった。
  - 比（経口セマグルチドと併用したジゴキシン／ジゴキシン単独）の推定値は 1.03（90%信頼区間[0.96 ; 1.11]）であった。
- 単回投与のジゴキシン 500 µg を SNAC 300 mg 単剤と併用投与した時、ジゴキシンの総曝露量は影響を受けなかった。
  - 比（SNAC 単剤と併用したジゴキシン／ジゴキシン単独）の推定値は 0.96（90%信頼区間[0.91 ; 1.01]）であった。

セカンダリーエンドポイント

メトホルミン

- 定常状態のメトホルミン 850 mg を定常状態の経口セマグルチド 20 mg と併用投与した時、メトホルミンの最高曝露量（$C_{max,met,SS}$）は影響を受けなかった。
  - 比（経口セマグルチドと併用したメトホルミン／メトホルミン単独）の推定値は 0.98（90%信頼区間[0.90 ; 1.06]）であった。
- 定常状態のメトホルミン 850 mg を SNAC 300 mg 単剤と併用投与した時、メトホルミンの最高曝露量は影響を受けなかった。
  - 比（SNAC 単剤と併用したメトホルミン／メトホルミン単独）の推定値は 1.06（90%信頼区間[0.98 ; 1.14]）であった。

ジゴキシン

- 単回投与のジゴキシン 500 µg を定常状態の経口セマグルチド 20 mg と併用投与した時、ジゴキシンの最高曝露量（$C_{max,dig,SD}$）は影響を受けなかった。
  - 比（経口セマグルチドと併用したジゴキシン／ジゴキシン単独）の推定値は 0.98（90%信頼区間[0.89 ; 1.09]）であった。
- 単回投与のジゴキシン 500 µg を SNAC 300 mg 単剤と併用投与した時、ジゴキシンの最高曝露量は低下した。
  - 比（SNAC 単剤と併用したジゴキシン／ジゴキシン単独）の推定値は 0.82（90%信頼区間[0.73 ; 0.92]）であった。

セマグルチド

- セマグルチドの定常状態の薬物動態エンドポイントは 3 期の経口セマグルチド投与期（単剤、メトホルミンと併用、又はジゴキシンと併用）を通して同様であった。
  - 3 期の経口セマグルチド投与期を通して、セマグルチドの 1 投与間隔（0～24 時間）の曝露量（$AUC_{0-24h,sema,SS}$）の幾何平均の範囲は 622～719 nmol×h/L、最高曝露量（$C_{max,sema,SS}$）の幾何平均の範囲は 31.0～35.8 nmol/L、最高曝露量到達時間（$t_{max,sema,SS}$）の中央値は 1.0～1.5 時間、見かけ上のクリアランス（$CL/F_{sema,SS}$）の幾何平均の範囲は 6.76～7.82 L/h であった。

SNAC

- 5 期の SNAC 投与期〔SNAC 単剤とメトホルミンとの併用、SNAC 単剤とジゴキシンとの併用、経口セ

マグルチドとメトホルミンとの併用、経口セマグルチドとジゴキシンとの併用、経口セマグルチド単剤（経口セマグルチドの最終投与後）〕を通して SNAC の総曝露量（$AUC_{0–24h,SNAC}$）の幾何平均、最高曝露量（$C_{max,SNAC}$）の幾何平均、最高曝露量到達時間（$t_{max,SNAC}$）の中央値は同様であった。

– 5 期の SNAC 投与期を通して、$AUC_{0–24h,SNAC}$ の範囲は 1063～1331 ng×h/mL、$C_{max,SNAC}$ の範囲は 1063～1390 ng/mL、$t_{max,SNAC,SS}$ の範囲は 0.38～0.75 時間であった。

安全性の結果：

- 本試験において、経口セマグルチドは、単独投与あるいはジゴキシン又はメトホルミンとの併用投与のいずれにおいても安全であり、忍容性は良好であった。
- 本試験において、死亡や重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）は報告されなかった。
- 治験薬の投与を受けた被験者の 88%（28/32 例）に計 181 件の有害事象が報告された。有害事象の転帰はすべて回復であった。
- 有害事象の大部分は、投与期を通して軽度（137/181 件）又は中等度（43/181 件）であった。経口セマグルチドの最終投与の 6 日後に、1 例に 1 件の重度の有害事象（失神）が報告された。
- 経口セマグルチドの投与期間中で最も高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類胃腸障害（主に悪心と下痢）、代謝及び栄養障害（食欲減退）及び神経系障害（主に頭痛）に含まれる事象であった。多くの事象は、経口セマグルチド単剤投与の期間ならびにメトホルミンとの併用投与の期間に発現した。下痢は、メトホルミン単剤投与の期間ならびに SNAC 単剤との併用投与の期間にも発現していた。
- 1 例は、胃腸障害の有害事象（悪心、嘔吐、おくび、消化不良）のために経口セマグルチド 10 mg を 6 日間投与した後に試験を中止した。
- 本試験において、ノボノルディスク社及び ADA の定義に基づく、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。
- 試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査パラメータ及びホルモンに臨床的に問題となる影響又は系統的な変化はみられなかった（治験責任医師の判断による）。
- 試験期間中に、心電図及び身体所見に臨床的に問題となる変化はみられなかった（治験責任医師の判断による）。
- 予想されたようにグルカゴン様ペプチド–1 受容体作動薬（GLP-1RA）に共通のクラス効果（胃腸障害の有害事象、収縮期血圧の低下、心拍数の増加、リパーゼ及びアミラーゼの上昇）が、セマグルチドに関して認められた。

結論：

- 定常状態の経口セマグルチドは定常状態のメトホルミンの総曝露量を増加させたが、最高曝露量には影響を及ぼさなかった。
  - メトホルミンの広い治療域に基づくと、このメトホルミン総曝露量の増加は臨床的に問題となるとは考えられなかった。
- 定常状態の経口セマグルチドは、単回投与後のジゴキシンの総曝露量及び最高曝露量に影響を及ぼさなかった。
- SNAC 単剤は、定常状態のメトホルミンの総曝露量及び最高曝露量に影響を及ぼさなかった。
- SNAC 単剤は、単回投与後のジゴキシンの総曝露量に影響を及ぼさなかったが、最高曝露量は低下した。
- セマグルチド及び SNAC の薬物動態は予測通りであった。
- 本試験の健康被験者において、経口セマグルチドは、単独投与時あるいはジゴキシン又はメトホルミンとの併用投与時のいずれにおいても安全であり、忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（1996）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.17 NN9924-4249

2.7.6.17.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分の名称： セマグルチド、sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate（SNAC）及び Microgynon®〔有効成分エチニルエストラジオール（EE）及びレボノルゲストレル（LN）〕	
治験 ID： NN9924-4249	
Trial Registration ID-number： NCT02845219	UTN：U1111-1174-7914 EudraCT number：2015-004232-35
治験の標題： 健康な閉経後女性被験者を対象とした、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経口セマグルチドの影響の検討	
治験責任医師名： 本試験では 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。 [redacted], Germany.	
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での公表文献はなし。	
治験期間： 開始日（最初の被験者の初回来院日）：2016 年 7 月 13 日 終了日（最後の被験者の最終来院日）：2016 年 12 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、2017 年 3 月 23 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。ARGUS 安全性データベースの cut-off date は 2017 年 4 月 3 日である。	
報告書作成日： 2017 年 9 月 15 日	
目的： **主要目的** • 健康な閉経後女性被験者を対象として、定常状態の経口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薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。 **副次的目的** • 健康な閉経後女性被験者を対象として、SNAC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薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。 • 健康な閉経後女性被験者を対象として、経口セマグルチドを経口避妊薬と併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
治験方法： 本試験は、健康な閉経後女性被験者を対象として、定常状態の経口セマグルチドがエチニルエストラジオール（EE）及びレボノルゲストレル（LN）の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する、非盲検、1 投	

与順序によるクロスオーバー、1 施設、薬物相互作用試験であった。被験者は試験実施施設に 20 回来院した。スクリーニング後、3 つの投与期において、Microgynon®（EE と LN を含有する経口避妊薬）をそれぞれ 1 日 1 回、8 日間投与した。

第 1 期：

- 来院2～3：経口避妊薬単独投与（Day 1～8）
- 来院3～6：経口避妊薬の薬物動態用採血（Day 8～17）

第 2 期：

- 来院6～7：経口避妊薬とSNACを1日1回併用投与（Day 17～24）（以降、経口避妊薬+SNACと表記）
- 来院7～10：経口避妊薬の薬物動態採用血（Day 24～33）。経口避妊薬の薬物動態用採血期間中のDay 25～32にSNACを1日1回投与

第 3 期：

- 来院14～15：経口避妊薬と経口セマグルチドを1日1回併用投与（Day 75～82）〔以降、経口避妊薬+経口セマグルチドと表記〕
- 来院15～18：経口避妊薬の薬物動態用採血（Day 82～91）。経口避妊薬の薬物動態用採血期間中のDay 83～90に経口セマグルチドを1日1回投与

第 2 期終了後、Day 33（来院 10）に経口セマグルチドの 1 日 1 回投与を開始した。経口セマグルチドは 1 週間ごとに 3 mg から 7 mg に、その後 14 mg に増量した。来院 19（最終投与後 35～39 日）で事後調査来院を実施した。各被験者の総試験期間（スクリーニングから事後調査まで）は、127～157 日であった。各投与期終了後、EE 及び LN の薬物動態を評価した。

経口避妊薬の各投与期の間の wash-out 期間は、持ち越し効果を排除するため、9 日以上とした。この wash-out 期間は EE（約 20 時間）及び LN（約 20～35 時間）の半減期に基づいて決定した。

計画及び解析された被験者数：

本試験には 25 例を組み入れるように計画した。完了例が 21 例いれば、経口セマグルチドと経口避妊薬の併用投与により EE 及び LN の曝露量に影響がないことを示すのに十分であると考えられた。

本試験では、36 例の閉経後女性被検者がスクリーニングされた。このうち 5 例はスクリーニング不適格（選択・除外基準違反のため）であり、6 例は治験薬投与前に中止となった。計 25 例が治験薬の投与を受け、すべての被験者が本試験を完了した。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 45歳以上（同意取得時点）の閉経後女性被験者で、最後の自然月経出血から12ヵ月間以上経過している〔最後の自然月経出血の期間が不明な場合、閉経後状態を卵胞刺激ホルモン（40 mIU/mL超）により確認することとした〕。
- BMI（kg/m^2）：20.0～29.9
- 既往歴、身体所見、スクリーニング来院時に実施したバイタルサイン、心電図、臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

主な除外基準

- 喫煙者（1日1本又は同等量以上を喫煙する被験者と定義）、もしくは1日1本又は同等量未満を喫煙し、試験期間中に喫煙及びニコチン代替製品の使用を控えることができない又はその意思のない被験者
- スクリーニング前30日以内に25 mLを超える採血、又はスクリーニング前90日以内に400 mLを超える全血又は血漿成分献血を行った被験者
- スクリーニング時に座位で5分以上安静にした後の収縮期血圧が90～139 mmHg又は拡張期血圧が50～89 mmHgの範囲外である被験者
- 治験薬の吸収に影響を与える可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス手術）の既往歴を有する被験者

主な中止基準

- 被験者はいつでも自由意思により試験を中止することができた。
- 安全性の懸念がある場合又は試験手順の不遵守が認められた場合、治験責任医師の判断により試験を中止することができた。

以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止することとした。

- 試験期間中に別の臨床試験へ参加した場合
- 試験期間中に全血又は血漿成分献血を行った場合
- カルシトニンが100 ng/L以上の場合
- 急性膵炎が疑われた場合
- 治験薬に対する重度の即時型全身性過敏反応が疑われた場合
- 静脈又は動脈血栓塞栓症が疑われた場合
- 容認できないリスクを伴う有害事象又は安全性上の懸念がみられた場合（治験責任医師の判断による）
- 安静時の脈拍数が120 bpmを超えた場合

治験薬、用量、用法、投与方法、ロット番号、有効期限：

IMP	Dosage form	Route of administration	Dose	Batch number	Expiry date
Oral semaglutide	Tablets	Oral	3 mg	F2RC002	13 July 2017
Oral semaglutide	Tablets	Oral	7 mg	E2RC022	21 October 2017
Oral semaglutide	Tablets	Oral	14 mg	E2RC023	26 October 2017
SNAC	Tablets	Oral	300 mg	F2RD009	17 February 2018
Microgynon®	Tablets	Oral	LN 150 µg EE 30 µg	B00010730944429B	01 November 2019

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; SNAC = sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate/salcaprozate sodium; EE=ethinylestradiol; LN=levonorgestrel

投与期間：

各被験者における総投与期間は、約 91 日間であった。

評価基準：**薬物動態**

薬物動態評価：EE、LN、経口セマグルチド及び SNAC の血漿中濃度

以下の EE 及び LN の薬物動態エンドポイントは、Day 8（経口避妊薬単独投与時）、Day 24（経口避妊薬と SNAC の併用投与時）及び Day 82（経口避妊薬と定常状態での経口セマグルチドの併用投与時）における経口避妊薬最終投与後の濃度-時間曲線から算出した。

プライマリーエンドポイント：

- $AUC_{0-24h,EE,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～24時間）におけるEEの血漿中濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{0-24h,LN,SS}$：定常状態での1投与間隔（0～24時間）におけるLNの血漿中濃度-時間曲線下面積

補足的セカンダリーエンドポイント：

- $C_{max,EE,SS}$：1 投与間隔（0～24 時間）における EE の最高血漿中濃度
- $C_{trough,EE,SS}$：1 投与間隔の最終時点における EE の血漿中濃度のトラフ値
- $t_{max,EE,SS}$：1 投与間隔（0～24 時間）における EE の最高血漿中濃度到達時間
- $t_{1/2,EE,SS}$：EE の終末相の消失半減期
- $CL/F_{EE,SS}$：EE の見かけの総クリアランス
- $MRT_{EE,SS}$：EE の平均滞留時間
- V_{SS}/F_{EE}：EE の見かけの分布容積

LN についても同様に、以下の補足的セカンダリーエンドポイントを評価した。

- $C_{max,LN,SS}$：1 投与間隔（0～24 時間）における LN の最高血漿中濃度
- $C_{trough,LN,SS}$：1 投与間隔の最終時点における LN の血漿中濃度のトラフ値
- $t_{max,LN,SS}$：1 投与間隔（0～24 時間）における LN の最高血漿中濃度到達時間
- $t_{½,LN,SS}$：LN の終末相の消失半減期
- $CL/F_{LN,SS}$：LN の見かけの総クリアランス

- $MRT_{LN,S}$：LN の平均滞留時間
- V_{SS}/F_{LN}：LN の見かけの分布容積

すべての薬物動態エンドポイントは定常状態で評価された。EE 及び LN の薬物動態に与える経口セマグルチドの影響と SNAC の影響を区別するため、SNAC 単独投与の影響も評価した。

評価基準：安全性

有害事象、低血糖、心電図、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目に基づき、主な安全性評価を行った。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：

- 初回投与（Day 1）から事後調査（Day 125～129）までの治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- 初回投与（Day 1）から事後調査（Day 125～129）までの治験薬投与下で発現した低血糖の件数
- スクリーニングから事後調査（Day 125～129）までの身体所見及び心電図の変化
- ベースライン（Day 1）から投与終了（Day 91）までのバイタルサイン及び安全性に関する臨床検査項目の変化量

統計手法：

検出力の算出

本試験の主要目的について検討するため、経口セマグルチドと経口避妊薬の併用投与時の EE 及び LN の AUC と、経口避妊薬単独投与時の EE 及び LN の AUC を、EU 及び LL についてそれぞれの AUC 比を推定することにより比較した。EE 及び LN の薬物動態特性において C_{max} に臨床的意義があることから、被験者数はこの 2 つのセカンダリーエンドポイントを考慮に入れて算出した。「影響なし」の範囲を（0.80; 1.25）とした。エンドポイントの比の両側 90%信頼区間が完全にこの範囲に入る場合に、経口セマグルチドの併用投与が「影響なし」であるとした。この検出力の計算は、有意水準 5%の片側 t-検定（対数変換値に基づく）及び「影響なし」の基準値（log(0.80)及び log(1.25)）を用いて実施した。

EE 及び LN の薬物動態特性は、セマグルチド（皮下投与）を用いた NN9535-3819 試験で検討された。当該試験では、2 型糖尿病を有する閉経後女性被験者を対象として、セマグルチド（皮下投与）の週 1 回投与による影響を検討した。EE 及び LN の log ($AUC_{0\text{-}24h,SS}$)の被験者内標準編差は、それぞれ 0.149 及び 0.165 であり、EE 及び LN の log ($C_{max,SS}$)の被験者内標準編差は、それぞれ 0.215 及び 0.236 と推定された。

真の AUC 比を 0.93 と仮定し、かつ上記の標準編差に基づくと、被験者数が 21 例の場合、2 つのプライマリーエンドポイントに対して「影響なし」と結論付けるための統合した検出力は、99%を若干下回った。この被験者数を用いて、真の C_{max} 比を 0.93 と仮定し、かつ上記の標準編差に基づくと、2 つのセカンダリーエンドポイントに対して「影響なし」と結論付けるための統合した検出力は、約 82%であった。被験者数が 21 例、かつエンドポイントの比において 7%低下を仮定すると、この 2 つの検出力の推定値を乗じることによって得られる、4 つすべてのエンドポイントに対して「影響なし」と結論付けるための全体の統合した検出力は 80%以上であった。

上記の計算に基づき、完了例が 21 例であれば、経口セマグルチドを経口避妊薬と併用したときの EE 及び LN の曝露量について「影響なし」と示すのに十分であると判断した。本試験の実施期間は長期であり、中止した場合でも被験者の補充をしないため、本試験には 25 例の被験者を組み入れるように計画した。

解析対象集団の定義

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団－安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 最大の解析対象集団（FAS）－FASには、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべて被験者を含めた。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがあった。その場合、除外する正当な理由を、文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

薬物動態エンドポイント及びパラメータの解析は、FAS に基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づいて行った。安全性解析対象集団又は FAS から除外された被験者はいなかった。安全性解析対象集団及び FAS は同一であった。

エンドポイントに関して実施した統計解析

プライマリーエンドポイントであるEE及びLNのAUCについては、それぞれ経口セマグルチドと経口避妊薬の併用投与時のAUCと、経口避妊薬単独投与時のAUCを比較した。対数変換後のAUCを目的変数、被験者及び投与期（経口セマグルチド併用の有無）を固定効果とした線形正規モデル（ANOVA）を用いて比較した。対数変換後の差の推定値を元のスケールに変換し、その比と対応する両側90%信頼区間を示した。これらの比では、経口セマグルチド併用時のEE及びLNのAUCを分子とし、経口セマグルチド非併用時のEE及びLNのAUCを分母とした。

2つのプライマリーエンドポイントについて、経口避妊薬とSNACを併用投与した時のEE及びLNのAUCと、経口避妊薬単独投与時のEE及びLNのAUCを比較する場合においても同じ統計解析を実施した。

$C_{max,EE,SS}$及び$C_{max,LN,SS}$はプライマリーエンドポイントと同じ方法で解析を行った。すべてのエンドポイントは記述統計量を用いて要約した。

MedDRAの最新バージョン（19.1版）を用いて有害事象をコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象は以下のように定義した。

- 治験薬の初回投与から事後調査来院までに発現した事象
- 治験薬の初回投与前に発現した事象で、投与期間中及び事後調査来院までに重症度が悪化した事象

治験薬投与下で発現した有害事象を、全投与期間及び以下の投与期別に記述統計量を用いて要約した：1）経口避妊薬単独投与（Day 1～17）、2）経口避妊薬とSNACの併用投与（Day 17～33）、3）経口避妊薬と経口セマグルチドの併用投与（Day 75～91）、及び4）経口セマグルチド単独投与〔Day 33～75及びDay 91～事後調査来院（Day 125～129）〕。さらに、後者の2期を統合し〔Day 33～事後調査来院（Day 125～129）〕、経口セマグルチド投与期間として要約した。治験薬非投与下で発現した有害事象は一覧表で提示することとしていた。治験薬投与下で発現した有害事象は、すべての有害事象、重篤な有害事象、重症度別有害事象、及び治験薬との因果関係別有害事象を含む要約として提示した。さらに、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の要約表を作成した。

計画した統計解析の変更

計画した統計解析の変更は行わなかったが、経口セマグルチドがEE及びLNに与える影響をさらに検討するため、データベースロック前に追加で2つの感度分析を実施することを計画した。

被験者101007は、経口避妊薬＋経口セマグルチド期に定量下限値を超えるSNAC濃度測定値が得られなかった。このため、これらの測定値は記述統計量から除外された。

被験者背景：

FASには25例の年齢50～75歳（平均：62歳）の閉経後女性被験者が含まれた。すべての被験者は白人であり、ベースラインの体重の平均は65.5 kg、BMIの平均は24.1 kg/m^2、HbA1cの平均は5.6%であった。

薬物動態の結果：

薬物動態エンドポイントは、すべて定常状態において評価された。

エチニルエストラジオール

主要目的及び主な副次的目的の最初の部分は、経口セマグルチド及びSNACがEEの薬物動態に影響を与えるかどうかを検討することであった。これは、プライマリーエンドポイントである$AUC_{0\text{-}24h,EE}$と主なセカンダリーエンドポイントである$C_{max,EE}$により検討された。

- 定常状態の経口セマグルチドとの併用投与時に、EEの総曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び最高曝露量（C_{max}）は「影響なし」の基準を満たした（経口セマグルチド併用投与時／非併用投与時の比の推定値は、それぞれ1.06 [90%CI: 1.01; 1.10]及び0.97[90%CI: 0.90; 1.05]であった）。
- 定常状態のSNACとの併用投与時に、EEの総曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び最高曝露量（C_{max}）は「影響なし」の基準を満たした（SNAC併用投与時／非併用投与時の比の推定値は、それぞれ1.04 [90%CI: 1.00; 1.09] 及び1.13 [90%CI: 1.07; 1.19]であった）。

その他のセカンダリーエンドポイントは、すべての経口避妊薬投与期（経口避妊薬単独、経口避妊薬＋SNAC、及び経口避妊薬＋経口セマグルチド）で同様であった。

レボノルゲストレル

主要目的及び主な副次的目的の後半の部分は、経口セマグルチド及びSNACがLNの薬物動態に影響を与えるかどうかを検討することであった。これは、プライマリーエンドポイントである$AUC_{0\text{-}24h,LN}$と主なセカンダリーエンドポイントである$C_{max,LN}$により検討された。

- 定常状態の経口セマグルチドとの併用投与時に、LNの総曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び最高曝露量（C_{max}）は「影響なし」の基準を満たした（経口セマグルチド併用投与時／非併用投与時の比の推定値は、それぞれ1.06 [90%CI: 0.97; 1.17]及び0.95 [90%CI: 0.87; 1.05]であった）。
- 定常状態のSNACとの併用投与時に、LNの総曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び最高曝露量（C_{max}）は「影響なし」の基準を満たした（SNAC併用投与時／非併用投与時の比の推定値は、それぞれ1.13 [90%CI: 1.06; 1.19]及び1.08 [90%CI: 1.01; 1.15]であった）。

その他のセカンダリーエンドポイントは、すべての経口避妊薬投与期（経口避妊薬単独、経口避妊薬＋SNAC、及び経口避妊薬＋経口セマグルチド）で同様であった。

安全性の結果：

- 本試験の健康な閉経後女性被験者において、経口セマグルチド単独投与及び経口避妊薬との併用投与時に、予測されない安全性所見及び特に注目すべき有害事象は報告されなかった。
- すべての被験者（25例）が、投与計画に従って必要な投与を受けた。
- 死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。試験の中止に至った有害事象は認められなかった。
- 本試験中、25例中24例（96%）で計196件の有害事象が報告された。
  - 経口避妊薬単独投与期：25例中9例（36%）、16件
  - 経口避妊薬＋SNAC期：25例中19例（76%）、30件
  - 経口避妊薬＋経口セマグルチド期：25例中19例（76%）、53件
  - 経口セマグルチド単独投与期（経口セマグルチドの用量漸増期間を含む）：25例中22例（88%）、97件
  - 経口セマグルチドの全投与期間：25例中24例（96%）、150件
- 最も高頻度に報告された有害事象（SOC別）：
  - 胃腸障害：25例中20例（80%）、71件
  - 生殖系および乳房障害：25例中17例（68%）、33件
  - 代謝および栄養障害：25例中20例（80%）、22件
- 最も高頻度に報告された有害事象（PT別）：
  - 悪心：25例中16例（64%）、33件
  - 膣出血：25例中16例（64%）、30件
  - 食欲減退：25例中20例（80%）、21件
- 膣出血は経口避妊薬投与期間に発現した。食欲減退及び悪心は大部分が経口セマグルチド投与期間中に報告された。
- すべての有害事象は、軽度〔25例中24例（96%）、156件〕又は中等度〔25例中14例（56%）、40件〕であった。
- 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。ADAの定義に基づき、疑似症候性低血糖が1件認められた。
- 臨床的に問題となるALT値又はAST値の上昇（治験責任医師の判断による）が、7件（5例）認められた。経口避妊薬投与中にALT及びASTの平均値が上昇したが、基準値範囲内であった。
- 全体的に、経口セマグルチドの有害事象及び忍容性プロファイルは、既知の安全性所見及びGLP-1受容体作動薬で予期されるクラス効果と一致した。

結論： • 定常状態の経口セマグルチドと配合経口避妊薬との併用投与時に、EE及びLNの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24h}$及びC_{max}）に変化はみられなかった。これは、避妊効果に影響を与えないことを示唆している。 • SNACと配合経口避妊薬との併用投与時に、EE及びLNの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24h}$及びC_{max}）に変化はみられなかった。これは、避妊効果に影響を与えないことを示唆している。 • その他の薬物動態セカンダリーエンドポイントは、すべての経口避妊薬投与期（経口避妊薬単独、経口避妊薬＋SNAC、経口避妊薬＋経口セマグルチド）で同様であった。 • 健康な閉経後女性被験者における経口セマグルチドの単独投与時又は経口避妊薬との併用投与時の有害事象及び忍容性プロファイルは、本臨床開発プログラムにおける他の臨床薬理試験の結果と同様であり、予期されない安全性上の所見は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（1996）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.18　NN9924-4250

2.7.6.18.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分の名称： セマグルチド、sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate（SNAC）、Crestor®（ロスバスタチン）及び Furix®（フロセミド）	
治験 ID： NN9924-4250	
Trial Registration ID-number： NCT03010475	UTN：1111-1173-8618 EudraCT number：2015-003908-23
治験の標題： 健康被験者を対象とした、フロセミド及びロスバスタチンの薬物動態に対する経口セマグルチドの影響の検討	
治験責任医師名： [redacted], United Kingdom	
治験実施施設： [redacted] United Kingdom	
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（最初の被験者の初回来院日）：2017 年 1 月 5 日 終了日（最後の被験者の最終来院日）：2017 年 8 月 9 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2017 年 9 月 6 日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： 2018 年 1 月 22 日	
目的： **主要目的** • 定常状態の経口セマグルチドがフロセミド及びロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。 **副次的目的** • SNAC単剤がフロセミド及びロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。 • 経口セマグルチドをフロセミド及びロスバスタチンと併用投与した時の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、経口セマグルチド又は SNAC 単剤との併用投与がフロセミド及びロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを評価する、1 施設、非盲検、1 つの投与順序によるクロスオーバー、薬物相互作用試験であった。年齢 18 歳以上 65 歳以下の健康被験者（男女）41 例を組み入れるように計画した。本試験の試験期間は約 18 週間（投与期間：59 日間）であった。説明のための来院後、初回投与来院の 2～28 日前にスクリーニングを実施した。被験者は経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg 錠、SNAC 単剤 300 mg 錠、フ	

ロセミド 40 mg 錠ならびにロスバスタチン 10 mg 錠の投与を受けた。
試験期間の要約を以下に示す。
投与期 1（来院 2～3）：
- Day 1：フロセミド単剤の単回投与及び12時間後までの薬物動態用採血
- Day 2：ロスバスタチン単剤の単回投与
- Day 2～6：ロスバスタチンの96時間後までの薬物動態用採血

投与期 2（来院 3～4）：
- Day 7：フロセミドとSNAC単剤の単回併用投与。同日にフロセミドの12時間後までの薬物動態用採血及びSNACの24時間後までの薬物動態用採血（Day 7～8）
- Day 8：ロスバスタチンとSNAC単剤の単回併用投与。Day 9～11にSNAC単剤を1日1回投与
- Day 8～12：SNACの24時間後までの薬物動態用採血（Day 8～9）及びロバスタチンの96時間後までの薬物動態用採血（Day 8～12）

投与期 3（来院 4～9）：
- Day 12～18：経口セマグルチド3 mgの1日1回、1週間投与
- Day 19～25：経口セマグルチド7 mgの1日1回、1週間投与
- Day 26～54：経口セマグルチド14 mgの1日1回、4週間投与
- Day 54：フロセミドと経口セマグルチドの併用投与。同日にフロセミドの薬物動態用採血
- Day 55：ロスバスタチンと経口セマグルチドを併用投与。セマグルチドの薬物動態用採血（Day 54～55）
- Day 55～59：SNACの薬物動態用採血（Day 54～55及び55～56）。ロスバスタチンの薬物動態用採血（Day 55～59）

投与期 2 の終了後、Day 12（来院 4）に経口セマグルチドの 1 日 1 回投与を開始した。経口セマグルチドを 1 週間ごとに 3 mg から 7 mg に、その後 14 mg に増量した。Day 94～100 に事後調査来院（来院 10）を実施した。

計画及び解析された被験者数：
本試験には 41 例を組み入れるように計画した。投与計画に従って、計 39 例が事前に設定した用量のフロセミド、ロスバスタチン、SNAC 及び経口セマグルチドの投与を受けた。
1 例が経口セマグルチドの用量漸増期間中（Day 19）に治験を中止し、他の 1 例がロスバスタチンの単回投与後（Day 5、経口セマグルチド投与前）に治験を中止した。この 2 例は同意を撤回したが、本撤回は有害事象によるものではなかった。

診断及び主要な組入れ基準：
主な選択基準：
- 男性及び女性。18 歳以上、65 歳以下（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：20.0～29.9
- 既往歴、身体所見、スクリーニング来院時に実施したバイタルサイン、心電図、臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

主な除外基準：
- 喫煙者（1 日 1 本又は同等量以上を喫煙する被験者と定義）、もしくは 1 日 1 本又は同等量未満を喫煙し、試験期間中に喫煙及びニコチン代替製品の使用を控えることができない又はその意思のない被験者
- スクリーニング前 30 日以内に 25 mL を超える採血、又はスクリーニング前 90 日以内に 400 mL を超える全血又は血漿成分献血を行った被験者
- スクリーニング時に座位で 5 分以上安静にした後の収縮期血圧が 90～139 mmHg 又は拡張期血圧が 50～89 mmHg の範囲外である被験者
- 治験薬の吸収に影響を与える可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス手術）の既往歴を有する被験者

主な中止基準：

被験者はいつでも自由意思により試験を中止することができた。安全性の懸念がある場合又は試験手順の不遵守が認められた場合、治験責任医師の判断により試験を中止することができた。
以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止することとした。

- 妊娠した場合
- 試験期間中に別の臨床試験へ参加した場合
- 試験期間中に全血又は血漿成分献血を行った場合
- カルシトニンが 100 ng/L 以上の場合
- 急性膵炎が疑われた場合
- 治験薬に対する重度の即時型全身性過敏反応が疑われた場合
- 原因不明の重度の筋症状又はクレアチンキナーゼの上昇〔基準値上限（ULN）の 5 倍超〕が認められる場合
- 容認できないリスクを伴う有害事象又は安全性上の懸念がみられた場合（治験責任医師の判断による）
- アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇（ULN の 3 倍超）が認められる場合

治験薬、用法・用量、投与方法、ロット番号、有効期限：

IMP	Dosage form	Route of administration	Dose	Batch number	Expiry date
Oral semaglutide	Tablets	Oral	3 mg	F2RC015	23-August-2017
Oral semaglutide	Tablets	Oral	7 mg	E2RC022	21-October-2017
Oral semaglutide	Tablets	Oral	14 mg	F2RC017	07-March-2018
SNAC	Tablets	Oral	300 mg	F2RD009	17-February-2018
Furosemide	Tablets	Oral	40 mg	343717	01-November-2020
Rosuvastatin	Tablets	Oral	10 mg	T152A	31-October-2018

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; SNAC = sodium N [8 (2 hydroxybenzoyl) amino] caprylate

投与期間：
各被験者の総投与期間は、約 59 日間であった。

評価基準：薬物動態
プライマリーエンドポイント：

- $AUC_{0\text{-}\infty,furo,SD}$：フロセミド単回投与後 0～無限大時間における血漿中濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}\infty,rosu,SD}$：ロスバスタチン単回投与後 0～無限大時間における血漿中濃度-時間曲線下面積

主なセカンダリーエンドポイント：
$C_{max,furo,SD}$：フロセミド単回投与後 0～12 時間における最高血漿中濃度
$C_{max,rosu,SD}$：ロスバスタチン単回投与後 0～96 時間における最高血漿中濃度
フロセミドの $AUC_{0\text{-}\infty,furo,SD}$ は、単剤での単回投与（Day 1）、SNAC との併用投与（Day 7）及び経口セマグルチドとの併用投与（Day 54）後 0～12 時間に採取した検体を用いて算出した。ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty,rosu,SD}$ は、単剤での単回投与（Day 2）、SNAC との併用投与（Day 8）及び経口セマグルチドとの併用投与（Day 55）後 0～96 時間に採取した検体を用いて算出した。フロセミド及びロスバスタチンの C_{max} は $AUC_{0\text{-}\infty}$ と同じ方法で測定した。

評価基準：安全性
有害事象、低血糖、心電図、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目に基づき、主な安全性を評価した。
主な安全性のエンドポイント：

- 初回投与から事後調査までの治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- 初回投与から事後調査までの治験薬投与下で発現した低血糖の件数
- スクリーニングから事後調査までの身体所見の変化

- ベースライン（初回投与前）から投与終了までのバイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査項目の変化

統計手法：

本試験の主要目的は、2つのプライマリーエンドポイントについて、定常状態の経口セマグルチド併用時と非併用時を比較することにより検討した。薬物動態（曝露量）を示す際の C_{max} の重要性を考慮し、被験者数の設定では2つのセカンダリーエンドポイント（$C_{max,furo}$ 及び $C_{max,rosu}$）も考慮に入れた。「影響なし」の範囲を（0.80; 1.25）とした。エンドポイントの比の両側90%信頼区間が完全にこの範囲に入る場合に、経口セマグルチドの併用投与が「影響なし」であるとした。この検出力の計算は、有意水準5%の片側t-検定（対数変換値に基づく）及び「影響なし」の基準値（log(0.80)及び log(1.25)）を用いて実施した。

フロセミド及びロスバスタチンの薬物動態特性は以前検討された。フロセミド及びロスバスタチンの $\log(AUC_{0\text{-}\infty,SD})$の被験者内標準偏差は、それぞれ0.217及び0.191、フロセミド及びロスバスタチンの $\log(C_{max,SD})$の被験者内標準偏差は、それぞれ0.215及び0.244と推定された。

真のAUC比を0.95と仮定し、かつ上記の標準編差に基づくと、被験者数が36例の場合、経口セマグルチドが2つのプライマリーエンドポイントに対して「影響がない」と結論付けるための同時検出力は、少なくとも93%であった。この被験者数を用い、真の C_{max} 比を0.95と仮定し、かつ上記の標準編差に基づくと、経口セマグルチドが2つのセカンダリーエンドポイントに対して「影響がない」と結論付けるための同時検出力は、約86%であった。被験者数を36例、真の比を0.95と仮定すると、経口セマグルチドが4つすべてのエンドポイントに対して「影響がない」と結論付けるための全体の同時検出力は80%であった。中止・脱落率を約12%と仮定し、本試験には41例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を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：FASには、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべて被験者を含めた。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 薬物動態エンドポイントの評価はFASに基づいて行った。安全性エンドポイントの評価は安全性解析対象集団に基づいて行った。

エンドポイントに関して実施した統計解析方法

2つのプライマリーエンドポイントのそれぞれに関して、経口セマグルチド併用投与時のAUCと経口セマグルチド非併用投与時（フロセミド及びロスバスタチン単独投与時）のAUCを比較した。対数変換したAUCを目的変数とし、被験者及び期間（経口セマグルチド併用投与時／非併用投与時）を固定効果とした正規線形モデル（ANOVA）を用いて比較した。対数変換後の差の推定値を元のスケールに変換し、その比と対応する両側90%信頼区間を示した。これらの比では、経口セマグルチド併用投与時のAUCを分子とし、経口セマグルチド非併用投与時のAUCを分母とした。

上記のANOVAモデルから2通りの条件下（経口セマグルチド併用投与時及び非併用投与時）の最小二乗平均の推定値と対応する95%信頼区間を算出した。さらに、この比の95%予測区間を算出した。

SNAC単剤がフロセミド及びロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する副次的目的について検討するため、2つのプライマリーエンドポイントに対し、SNAC併用投与時のAUCとSNAC非併用投与時のAUCを比較した。本比較にあたっては上記と同じ統計解析を実施した。セカンダリーエンドポイントである $C_{max,furo,SD}$ 及び $C_{max,rosu,SD}$ の解析は、同じ「影響がない」とされる範囲を用いて、プライマリーエンドポイントの解析と同じ方法で実施した。

MedDRAの最新バージョン（20.0版）を用いて有害事象をコード化した。

治験薬投与下で発現した有害事象は以下のいずれかの事象と定義した。

- 治験薬の初回投与から事後調査来院までに発現した事象
- 治験薬の初回投与前に発現した事象で、投与期間中及び事後調査来院までに重症度が悪化した事象

治験薬投与下で発現した有害事象は記述的に要約した。要約表には、すべての有害事象、重篤な有害事象、重症度別の有害事象、及び治験薬との因果関係別の有害事象等の概要が含まれる。

被験者背景：

FAS には年齢 18～65 歳（平均：39 歳）の 41 例の被験者が含まれ、その大部分は白人であり（31 例）、ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかった。体重の平均は 77 kg、BMI の平均は 25 kg/m^2、HbA1c の平均は 5.4%であった。

薬物動態の結果：

フロセミドの薬物動態の要約（単回投与後）：経口セマグルチド及び SNAC 単剤が与える影響

- 定常状態の経口セマグルチドとの併用投与時にフロセミドの総曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty,furo}$）及び最高血中濃度（$C_{max,furo}$）は「影響なし」の基準を満たさなかった〔$AUC_{0\text{-}\infty,furo}$ の比（経口セマグルチドとフロセミドの併用投与時／フロセミド単独投与時）の推定値は 1.28 $[1.16; 1.42]_{90\%\ CI}$、$C_{max,furo}$ の比の推定値は 0.66 $[0.53; 0.82]_{90\%\ CI}$ であった〕。
- SNAC との併用投与時にフロセミドの総曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty,furo}$）は「影響なし」の基準を満たした〔$AUC_{0\text{-}\infty,furo}$ の比（SNAC とフロセミドの併用投与時／フロセミド単独投与時）の推定値は 0.99 $[0.91; 1.07]_{90\%\ CI}$ であった〕。
- SNAC との併用投与時のフロセミドの最高血中濃度（$C_{max,furo}$）は「影響なし」の基準を満たさなかった（$C_{max,furo}$ の比の推定値は 0.90 $[0.74; 1.11]_{90\%\ CI}$）。
- フロセミドの t_{max} の中央値は、フロセミドの単独投与時と SNAC とフロセミドの併用投与時で同様であった（それぞれ 0.9 時間及び 0.8 時間）。一方、経口セマグルチドとフロセミドの併用投与時はわずかに遅延した（1.3 時間）。フロセミドの半減期（$t_{½}$）は、フロセミドの単独投与時、SNAC との併用投与時及び経口セマグルチドとの併用投与時で同様であった。

ロスバスタチンの薬物動態の要約（単回投与後）：経口セマグルチド及び SNAC 単剤が与える影響

- 定常状態の経口セマグルチドとの併用投与時にロスバスタチンの総曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty,rosu}$）及び最高血中濃度（$C_{max,rosu}$）は「影響なし」の基準を満たさなかった〔$AUC_{0\text{-}\infty,rosu}$ の比（経口セマグルチドとロスバスタチンの併用投与時／ロスバスタチン単独投与時）の推定値は 1.41 $[1.24; 1.60]_{90\%\ CI}$、$C_{max,rosu}$ の比の推定値は 1.10 $[0.94; 1.28]_{90\%\ CI}$ であった〕。
- SNAC との併用投与時にロスバスタチンの総曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty,rosu}$）及び最高血中濃度（$C_{max,rosu}$）は「影響なし」の基準を満たした〔$AUC_{0\text{-}\infty,rosu}$ の比（SNAC とロスバスタチンの併用投与時／ロスバスタチン単独投与時）の推定値は 0.97 $[0.91; 1.02]_{90\%\ CI}$、$C_{max,rosu}$ の比の推定値は 0.92 $[0.82;1.02]_{90\%\ CI}$〕。
- ロスバスタチンの t_{max} の中央値は、ロスバスタチンの単独投与時と SNAC とロスバスタチンの併用投与時で同様であった（約 1 時間）。一方、経口セマグルチドとロスバスタチンの併用投与時はわずかに遅延した（1.5 時間）。ロスバスタチンの半減期（$t_{½}$）は、ロスバスタチンの単独投与時、SNAC との併用投与時及び経口セマグルチドとの併用投与時で同様であった。

安全性の結果：

- 試験期間中、フロセミド及びロスバスタチンの単独投与時、これらの薬剤の経口セマグルチドとの併用投与時及びSNACとの併用投与時に予測されない安全性所見は報告されなかった。
- 死亡、重篤な有害事象又は試験の中止に至った有害事象は認められなった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。重度の事象（腹痛）が1件、重大な又は血糖値確定症候性低血糖が1件報告された。血中クレアチンホスホキナーゼの上昇（ULNの10倍を超える）が1件認められたが、その原因は身体活動と考えられた。
- GLP-1受容体作動薬で予期されるクラス効果（収縮期血圧の平均の低下、心拍数の平均の増加、リパーゼの平均の上昇）が認められた。
- 試験期間中、37例（90.2%）で275件の有害事象が認められた。以下の器官別大分類に含まれる有害事象が、最も高頻度に報告された：
  - 胃腸障害〔24例（58.5%）、109件〕
  - 神経系障害〔22例（53.7%）、68件〕
- 最も高頻度に報告された有害事象（基本語別）
  - 腹痛〔14例（34.1%）、24件〕
  - 頭痛〔17例（41.5%）、39件〕
- 報告された胃腸障害の大部分は経口セマグルチドの単独投与期間中に発現した。経口セマグルチドの単独投与期間は用量漸増を含めて、約83日間であった（他の安全性評価期間は1～4日間）。

全体的に、経口セマグルチドの有害事象及び忍容性プロファイルは、既知の安全性所見及びGLP-1受容体作動薬で予測されるクラス効果と一致した。

結論：

- フロセミド単回投与と以下の薬剤の併用投与時：
  - 経口セマグルチド（定常状態）：フロセミドの総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は増加し、最高血中濃度（C_{max}）は低下した。
  - SNAC（単独、単回投与）：フロセミドの$AUC_{0-\infty}$は影響を受けなかったが、最高血中濃度（C_{max}）はわずかに低下した。
- ロスバスタチン単回投与と以下の薬剤の併用投与時：
  - 経口セマグルチド（定常状態）：ロスバスタチンの総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は増加し、最高血中濃度（C_{max}）は上昇した。
  - SNAC（単独、単回投与）：ロスバスタチンの総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血中濃度（C_{max}）は影響を受けなかった。
- 経口セマグルチドとフロセミド又はロスバスタチンとの併用投与時のフロセミド及びロスバスタチンの曝露量の変化は、経口セマグルチド中のSNAC成分に起因するものではなく、経口セマグルチドのGLP-1成分に起因するものと考えられる。経口セマグルチドとの併用投与でみられたこの曝露量の変化は、臨床的に問題となるものではないと考えられる。
- 健康被験者における経口セマグルチドの単独投与時、又はフロセミドもしくはロスバスタチンとの併用投与時の有害事象及び忍容性プロファイルは、本臨床開発プログラムにおける他の臨床試験の結果、及びGLP-1受容体作動薬クラスの安全性及び忍容性プロファイルと同様であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（1996年）、GCPに関するICHガイドライン（1996年）及び21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.19　NN9924-4279

2.7.6.19.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分の名称： セマグルチド	
治験 ID： N9924-4279	
Trial Registration ID-number： NCT02920385	UTN：U1111-1177-2807 IND number：該当せず EudraCT number：2015-005558-36 Japanese registration number：該当せず
治験の標題： 健康被験者を対象とした、レボチロキシンの薬物動態に対する経口セマグルチドの影響の検討、ならびに経口セマグルチドの薬物動態に対する複数の錠剤（プラセボ）の影響の検討	
治験責任医師名： 本試験では以下の 1 名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）」に任命された。 [redacted] [redacted], Germany	
治験実施施設： 本治験はドイツの 1 施設で実施された： [redacted]	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2016 年 10 月 10 日～2017 年 6 月 16 日	**開発のフェーズ：** 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2017 年 8 月 23 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2018 年 1 月 24 日	
目的： **主要目的** ● 健康被験者を対象として、定常状態の経口セマグルチドがレボチロキシンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。	

- 健康被験者を対象として、経口セマグルチドと複数の錠剤との同時投与が定常状態におけるセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。

副次的目的

- 健康被験者を対象として、SNAC がレボチロキシンの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。
- 健康被験者を対象として、経口セマグルチドと複数の錠剤との併用投与が SNAC の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。
- 健康被験者を対象として、経口セマグルチドのレボチロキシン及び複数の錠剤との併用投与時の安全性及び忍容性を評価する

治験方法：

本試験は、健康な男女を対象として、経口セマグルチドがレボチロキシンの薬物動態に影響を及ぼすかどうか、ならびに複数の錠剤（プラセボ）との併用投与が定常状態での経口セマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する、非盲検、1 投与順序、クロスオーバー、1 施設、反復投与試験であった。被験者の来院回数は 12 回、電話コンタクト回数は 2 回（来院 7 及び 11）であった。すべての被験者は、スクリーニング後にレボチロキシン 600 μg の単回投与を 3 回行った〔1 回目：単独投与、2 回目：SNAC との併用投与、3 回目：定常状態の経口セマグルチドとの併用投与〕。その後、経口セマグルチドとプラセボ錠の併用投与を 5 週間行った。レボチロキシンの薬物動態は、レボチロキシンの各投与後に評価した。経口セマグルチド及び SNAC の薬物動態は、経口セマグルチドの単独投与後及び経口セマグルチドとプラセボ錠の併用投与後（いずれも定常状態）に評価した。本試験は最終投与から 35～39 日後の事後調査来院をもって終了し、総試験期間は 176～206 日間であった。

計画及び解析された被験者数：

本試験には 45 例の被験者を組み入れるよう計画した。また、レボチロキシンの生物学的同等性試験に関する FDA の推奨に従って、男女比は均等となるようにした。男性及び女性被験者各 10 例以上に治験薬の投与を開始することとした。

本試験には 45 例が登録され、すべての被験者が最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 18 歳以上、50 歳以下（同意取得時点）の男女
- BMI（kg/m^2）：20.0 以上、29.9 以下
- 既往歴、身体所見、スクリーニング時のバイタルサイン、心電図、臨床検査結果に基づき、健康と判断される被験者（治験責任医師の判断による）

主な除外基準

- 喫煙者（1 日 1 本以上又は同等量を喫煙する被験者と定義）
- 入院前 48 時間以内及び入院中、喫煙及びニコチン代替用品の使用を控えることができない又はその意思がない被験者
- スクリーニング前 30 日以内に 25 mL を超える採血、又はスクリーニング前 90 日以内に 400 mL を超える全血もしくは血漿成分献血を行った被験者
- 治験薬の吸収に影響を与える可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス手術）の既往歴を有する被験者（自己申告による）
- 臨床的又は非臨床的甲状腺疾患〔甲状腺触診異常、基準範囲外の総 T3 又は T4、遊離 T3 又は T4、TSH 濃度、甲状腺抗体陽性（抗 TSH 受容体抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体）を含む〕を有する、もしくはその既往歴を有する被験者（自己申告による）

治験薬、用法・用量、投与方法、ロット番号、有効期限：

IMP	Dosage form	Route of administration	Dose	Batch number	Expiry date
Oral semaglutide	Tablets	Oral	3 mg	F2RC015	23 August 2017

Oral semaglutide	Tablets	Oral	7 mg	F2RC004	19 January 2018
Oral semaglutide	Tablets	Oral	14 mg	F2RC017	07 March 2018
SNAC	Tablets	Oral	300 mg	F2RD009	17 February 2018
Levothyroxine	Tablets	Oral	100 µg	73566	13 July 2017
Placebo	Tablets	Oral	NA	F2RC010	04 February 2018

投与期間：
各被験者の総試験期間（スクリーニングから事後調査まで）は 176～206 日間であった。

評価基準：薬物動態

薬物動態の評価は総 T4 の血清中濃度、ならびにセマグルチド及び SNAC の血漿中濃度に基づいて行った。

プライマリーエンドポイント

- ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間におけるベースラインで補正した総 T4 の血清中濃度-時間曲線下面積
  - 上記のエンドポイントは、Day 1（レボチロキシン単独投与時）、Day 38（レボチロキシンと SNAC の併用投与時）及び Day 89（レボチロキシンと経口セマグルチドの併用投与時）におけるレボチロキシン単回投与後のベースラインで補正した濃度-時間曲線から算出した。
- $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$：定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）におけるセマグルチドの血漿中濃度-時間曲線下面積
  - 上記のセマグルチドのエンドポイントは、Day 88（経口セマグルチド単独投与時）及び Day 139〔経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）の併用投与時〕における経口セマグルチド投与後の濃度-時間曲線から算出した。

補足的セカンダリーエンドポイント

<u>レボチロキシン</u>
以下のエンドポイントは、Day 1（レボチロキシン単独投与時）、Day 38（レボチロキシンと SNAC の併用投与時）及び Day 89（レボチロキシンと経口セマグルチドの併用投与時）におけるレボチロキシン単回投与後のベースラインで補正した濃度-時間曲線から算出した。

- ${}_{bc}C_{max,T4,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間におけるベースラインで補正した総 T4 の最高血清中濃度
- $t_{max,T4,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間における総 T4 の最高血清中濃度到達時間
- ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T3,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間におけるベースラインで補正した総 T3 の血清中濃度−時間曲線下面積
- ${}_{bc}C_{max,T3,SD}$：レボチロキシン単回投与後のベースラインで補正した総 T3 の最高血清中濃度
- $t_{max,T3,SD}$：レボチロキシン単回投与後の総 T3 の最高血清中濃度到達時間
- ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,FT4,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間におけるベースラインで補正した遊離 T4 の血清中濃度-時間曲線下面積
- ${}_{bc}C_{max,FT4,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間におけるベースラインで補正した遊離 T4 の最高血清中濃度
- $t_{max,FT4,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間における遊離 T4 の最高血清中濃度到達時間
- ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,FT3,SD}$：レボチロキシン単回投与後 0～48 時間におけるベースラインで補正した遊離 T3 の血清中濃度-時間曲線下面積
- ${}_{bc}C_{max,FT3,SD}$：レボチロキシン単回投与後のベースラインで補正した遊離 T3 の最高血清中濃度
- $t_{max,FT3,SD}$：レボチロキシン単回投与後の遊離 T3 の最高血清中濃度到達時間

セマグルチド
以下のエンドポイントは、Day 88（経口セマグルチド単独投与時）及び Day 139〔経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）の併用投与時〕における経口セマグルチド投与後の濃度-時間曲線から算出した。

- $C_{max,sema,SS}$：定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）におけるセマグルチドの最高血漿中濃度
- $t_{max,sema,SS}$：定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）におけるセマグルチドの最高血漿中濃度到達時間

SNAC
以下のエンドポイントは、Day 88（経口セマグルチド単独投与時）及び Day 139〔経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）の併用投与時〕の経口セマグルチド投与後の濃度-時間曲線から算出した。

- $AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$：定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）における SNAC の血漿中濃度-時間曲線下面積
- $C_{max,SNAC,SS}$：定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）における SNAC の最高血漿中濃度
- $t_{max,SNAC,SS}$：定常状態での 1 投与間隔（0～24 時間）における SNAC の最高血漿中濃度到達時間
- $CL/F_{SNAC,SS}$：定常状態での SNAC の見かけのクリアランス
- $MRT_{SNAC,SS}$： 定常状態での SNAC の平均滞留時間
- V_{SS}/F_{SNAC}：定常状態での SNAC の見かけの分布容積

評価基準：安全性
- 初回投与（Day 1）から事後調査（Day 174～178）までの治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- 初回投与（Day 1）から事後調査（Day 174～178）までの治験薬投与下で発現した低血糖の件数
- スクリーニングから事後調査（Day 174～178）までの身体所見の変化
- ベースライン（Day 1 の初回投与前）から投与終了（Day 140）までのバイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査項目の変化

統計手法：

被験者数

セマグルチドのエンドポイントは、T4 のエンドポイントと比較して被験者内標準偏差が著しく大きいため、T4 のエンドポイントが被験者数の算出に及ぼす影響はわずかであった。そのため、本試験では被験者数の設定においてセマグルチドのエンドポイントのみを考慮した。経口セマグルチドと錠剤（プラセボ）との併用投与がセマグルチドのエンドポイント（$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$）に対して「影響がない」と結論付けるための同時検出力が 80%以上となるために必要な、評価可能な $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ を有する被験者数を下表に示す。

	Within-subject standard deviation			
True ratio	**0.37**	**0.40**	**0.43**	**0.46**
100%	25	29	33	37
97.1%-103%	26	30	34	39
95.3%-105%	27	32	36	41
92.6%-108%	31	36	42	48
91.0%-110%	36	41	47	54

$C_{max,sema,SS}$ も重要な薬物動態エンドポイントであるため、経口セマグルチドと錠剤（プラセボ）との併用投

与がプライマリーエンドポイントである $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ に対してだけでなく、$C_{max,sema,SS}$ に対しても「影響がない」ことを示すための同時検出力が 80%以上となるように被験者数を設定した。表中の灰色部分は、評価可能な $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ が 36 例分あれば経口セマグルチドと錠剤（プラセボ）との併用投与が両エンドポイントに対して「影響がない」ことを示すための同時検出力が 80%以上となる部分を示している。

上記の被験者内標準偏差及び AUC と C_{max} の真の比は 100%と仮定し、36 例において評価可能な ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$ 及び ${}_{bc}C_{max,T4,SD}$ が得られた場合、レボチロキシンと経口セマグルチドとの併用投与が両エンドポイントに対して「影響がない」と結論付けるための同時検出力は 99.8%となる。

以上の計算に基づき、本試験には評価可能な $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ が 36 例分あれば十分と考えられた。本試験の実施期間は長期であり、中止した場合でも被験者の補充は行わないため、45 例の被験者を組み入れる計画とした。

<u>解析対象集団</u>

本試験では 2 つの解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団（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。
- 最大の解析対象集団（FAS）－治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。例外的な場合には被験者を除外することが可能であった。その場合、除外する正当な理由を示して文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

FAS から除外された被験者はいなかった。

<u>統計解析方法</u>

${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$ は、3 つの投与期の Day 1（レボチロキシン単独投与時）、Day 38（レボチロキシンと SNAC の併用投与時）及び Day 89（レボチロキシンと経口セマグルチドの併用投与時）の各投与後に算出した。投与期及び被験者ごとに、投与後の総 T4 血清中濃度から投与前の総 T4 血清中濃度の平均を減じた。本エンドポイントは、これらの補正した総 T4 血清中濃度及び実測定時間に基づいて線形台形法を用いて算出した。

$AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ は、2 つの投与期の Day 88（経口セマグルチド単独投与時）及び Day 139〔経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）の併用投与時〕の各投与後に算出した。このエンドポイントは、セマグルチドの血漿中濃度の実測値及び実測定時間に基づいて線形台形法を用いて算出した。

各エンドポイントは、対数変換後のエンドポイントを目的変数とし、被験者及び薬剤（2 水準）を固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。対数変換後の差の推定値を元のスケールに変換し、その比と対応する両側 90%信頼区間を示した。さらに、比の 95%予測区間を算出した。

主要目的をさらに評価するため、セカンダリーエンドポイントである ${}_{bc}C_{max,T4,SD}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ は、プライマリーエンドポイントである ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$ と同様の方法で解析した。${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T3,SD}$、${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,FT4,SD}$、${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,FT3,SD}$、${}_{bc}C_{max,T3,SD}$、${}_{bc}C_{max,FT4,SD}$ 及び ${}_{bc}C_{max,FT3,SD}$ は、プライマリーエンドポイントである ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$ と同様の方法で解析するよう計画した。しかしながら、これらのエンドポイントにおける「影響がない」とされる範囲は事前に設定していなかった。いずれかのエンドポイントが負の値又は 0 に近い値で、エンドポイントの対数変換が不可能もしくは適切でない場合、これらのエンドポイントに対して別の解析方法の実施ができることとした。

SNAC がレボチロキシンの薬物動態に与える影響の有無を検討する副次的目的を評価するため、$_{bc}C_{max,T4,SD}$ はプライマリーエンドポイントである $_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$ と同様の方法で解析した。経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）との併用投与が SNAC の薬物動態に与える影響の有無を検討する副次的目的を評価するため、$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$ 及び $C_{max\ SNAC,SS}$ は主要目的と同じ分散分析モデルを用いて解析し、両側 95%信頼区間と「帰無仮説を差がない」とする検定に対する p 値を示した。

<u>統計解析計画の変更</u>

統計解析計画に以下の 2 点の変更が加えられた。

総 T3 及び遊離 T3 の解析：総 T3 及び遊離 T3 濃度の絶対値をベースラインで補正後、一部の被験者において $_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T3,SD}$、$_{bc}C_{max,T3,SD}$、$_{bc}AUC_{0\text{-}48h,FT3,SD}$ 及び $_{bc}C_{max,FT3,SD}$ が負の値となり、対数変換に適さないものとなった。このような事態は想定されていたものであり、治験実施計画書には、このような場合にはそれらのエンドポイントに対して別の解析方法を実施するよう記載されている。したがって、経口セマグルチド及び SNAC が総 T3 及び遊離 T3 に与える影響はエンドポイントの対数変換を行わずに解析し、群間比の代わりに、群間差を 95% 信頼区間及び p 値と共に推定した。データベースロック前に、これら 4 つのエンドポイントに対して上記の解析方法を実施することを決定した。

セマグルチド及びSNAC の解析：来院 8 の 2 日目（Day 89）に 7 例の被験者において、Day 88〔経口セマグルチド単独投与時〕のセマグルチド及び SNAC の投与後 24 時間 PK 用検体を約 1.5～2 時間早く採取した。本試験はクロスオーバー試験であり、同一被験者内で比較を行う（被験者が自らの対照となる）ことから、バイアスを回避するために同一被験者のすべての AUC を同じ時間範囲で算出した。この理由により、当該 7 例については下記を目的として、PK 用検体を早期に採取することとした。

- 統計解析及び投与期間別の個々のプロットにおいて、2 つの期間〔経口セマグルチド単独投与期間及び経口セマグルチドとプラセボの併用投与期間〕の $AUC_{0\text{-}x^{a}h}$ を用いる。
- 経口セマグルチドとプラセボの併用投与期間の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び 2 つの期間〔経口セマグルチド単独投与期間及び経口セマグルチドとプラセボの併用投与期間〕の $AUC_{0\text{-}x^{a}h}$ を一覧に示す。
- 記述統計量及び箱ひげ図においては、経口セマグルチドとプラセボの併用投与期間では $AUC_{0\text{-}24h}$ を、経口セマグルチド単独投与期間では $AUC_{0\text{-}xh}$ を用いる。

[a] x は来院 8 の 2 日目（Day 89）に 24 時間 PK 用検体を早く採取した場合の実際の検体採取時間を示す。

これらの変更はデータベースロックの前に決定された。

被験者背景：

本試験には 45 例の健康被験者が参加し、すべて白人であった〔1 例（人種は「その他」に分類）を除く〕。年齢の平均は 36 歳、BMI（kg/m^2）の平均は 25 であった。レボチロキシンの生物学的同等性試験に関する FDA の推奨に従って、男性及び女性被験者各 10 例以上が治験薬の投与を開始するよう計画した。本試験には男性 28 例、女性 17 例が組み入れられた。

薬物動態の結果：

<u>レボチロキシンに対する経口セマグルチドの影響</u>

レボチロキシンと経口セマグルチドの併用投与時：

- $_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,SD}$ の増加が認められた。比（経口セマグルチド併用投与時／単独投与時）の推定値は 1.33［90% CI: 1.25; 1.42］であり、事前に設定した「影響がない」とされる範囲（0.8000～1.2500）外であった。
- $_{bc}C_{max,T4,SD}$ は影響を受けなかった。比（経口セマグルチド併用投与時／単独投与時）の推定値は、0.88［90% CI : 0.81; 0.94］であり、事前に設定した「影響がない」とされる範囲（0.8000～1.2500）内であ

った。
- $t_{max,T4,SD}$はレボチロキシン単独投与時（1.0 時間）と比較して、経口セマグルチドとの併用投与時（3.0 時間）の方がわずかに延長したと考えられた。
- 遊離 T4 の薬物動態エンドポイントの結果は総 T4 と同様であったが、これらの解析では「影響がない」とされる範囲を事前に設定していなかった。
- レボチロキシン単独投与時と比較して経口セマグルチドとの併用投与時に ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T3,SD}$及び ${}_{bc}C_{max,T3\ SD}$は統計的に有意に増加した。
- $t_{max,T3,SD}$はレボチロキシン単独投与時（2.0 時間）と比較して経口セマグルチドとの併用投与時（23.8 時間）の方が遅延したと考えられた。
- 遊離 T3 の薬物動態エンドポイントの結果は総 T3 と同様であった。

<u>レボチロキシンに対する SNAC の影響</u>

レボチロキシンと SNAC の併用投与時：
- ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T4,\ SD}$は影響を受けなかった。比の推定値は 1 に近かった〔SNAC 併用投与時／単独投与時の比の推定値は、0.97［90% CI: 0.90; 1.04]〕。
- ${}_{bc}C_{max,T4,\ SD}$はわずかに低下した〔SNAC 併用投与時／単独投与時の比の推定値は、0.85［90% CI : 0.79; 0.92］〕。
- $t_{max,T4,SD}$はレボチロキシン単独投与時と SNAC 併用投与時で同様であると考えられた（中央値＝1.0 時間 vs 1.5 時間）。
- 遊離 T4 の薬物動態エンドポイントの結果は、C_{max}が影響を受けなかったことを除き、総 T4 と同様であった。
- ${}_{bc}AUC_{0\text{-}48h,T3,SD}$及び ${}_{bc}C_{max,T3\ SD}$にレボチロキシン単独投与時と SNAC との併用投与時の間で統計的有意差は認められなかった。
- $t_{max,T3,SD}$はレボチロキシン単独投与時と SNAC 併用投与時で同様であると考えられた（中央値=2.0 時間 vs 1.5 時間）。
- 遊離 T3 の薬物動態エンドポイントの結果は、総 T3 と同様であった。

<u>経口セマグルチドに対する複数の錠剤（プラセボ）の影響</u>

定常状態での経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）との併用投与時：
- $AUC_{0\text{-}24h,sema,SS}$の減少（34%）が認められた。比（プラセボ併用投与時／経口セマグルチド単独投与時）の推定値は 0.66［90% CI: 0.56; 0.78］であり、事前に設定した「影響がない」とされる範囲（0.7000～1.4286）外であった。
- $C_{max,sema,SS}$の低下（32%）が認められた。比（プラセボ併用投与時／経口セマグルチド単独投与時）の推定値は 0.68［90% CI : 0.57; 0.80］であり、事前に設定した「影響がない」とされる範囲（0.7000～1.4286）外であった。
- $t_{max,sema,SS}$は経口セマグルチド単独投与時とプラセボ併用投与時で同様であった（中央値 1.0 時間）。

<u>SNAC に対する複数の錠剤（プラセボ）の影響</u>

定常状態での経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）との併用投与時：
- $AUC_{0\text{-}24h,SNAC,SS}$は統計的に有意に減少した〔プラセボ併用投与時／経口セマグルチド単独投与時の比の推定値は、0.92［95% CI : 0.86; 0.98、p=0.01］〕。
- $C_{max,SNAC,SS}$は統計的に有意に上昇した〔プラセボ併用投与時／経口セマグルチド単独投与時の比の推定値は、1.29［95% CI: 1.04; 1.59、p=0.02］〕。
- $t_{max,SNAC,SS}$は経口セマグルチド単独投与時と比較してわずかに早くなり（t_{max}中央値=0.35 時間 vs 0.67 時間）、MRT_{SNAC}及び V_{SS}/F_{SNAC}はわずかに減少した。

安全性の結果：
- 治験期間中、35 例（77.8%）で計 226 件の有害事象が報告された。

- 本試験中、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は 1 件（重大な又は血糖値確定症候性低血糖）、試験中止に至った有害事象は 1 件（悪心）、追加データ収集が必要な有害事象は 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼが基準範囲上限の 10 倍超）が報告された。
- 最も高頻度に報告された有害事象（器官別大分類ごと）
  - 胃腸障害：45 例中 23 例（51.1%）、122 件
  - 神経系障害：45 例中 20 例（44.4%）、34 件
  - 代謝および栄養障害：24 例（53.3%）、25 件
- 最も高頻度に報告された有害事象（基本語ごと）
  - 悪心：45 例中 19 例（42.2%）、39 件
  - 頭痛：45 例中 17 例（37.8%）、28 件
  - 食欲減退：45 例中 23 例（51.1%）、24 件
- 大部分の有害事象の重症度は、軽度〔45 例中 32 例（71.1%）、144 件〕又は中等度〔45 例中 27 例（60.0%）、80 件〕であった。重度の事象は 45 例中 2 例（4.4%）で 2 件報告され、その内訳は低血糖が 1 件、下痢が 1 件であった。
- 治験期間中、予想されたとおり GLP-1 受容体作動薬のクラス効果（収縮期血圧の低下、心拍数の増加及びリパーゼの上昇）が認められた。
- 治験期間中、レボチロキシンの単独投与又は経口セマグルチド、もしくは SNAC との併用投与に関連する予期されない安全性の所見は報告されなかった。
- 全体的に、経口セマグルチドの有害事象及び忍容性プロファイルは、既知の安全性所見及び GLP-1 受容体作動薬で予期されるクラス効果と一致していた。

結論：

- 定常状態の経口セマグルチドは、総 T4 の $_{bc}AUC_{0\text{-}48h}$ を増加させたが、総 T4 の $_{bc}C_{max}$ には影響を与えなかった。レボチロキシンの薬物動態に認められた変化は、GLP-1 の成分に起因するものと考えられた。
- 経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）との併用投与により、定常状態のセマグルチドの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は低下した。このことから、他の経口薬との併用投与は経口セマグルチドの吸収を低下させることが示唆された。
- 経口セマグルチドと複数の錠剤（プラセボ）との併用投与により、SNAC の $AUC_{0\text{-}24h}$ は統計的に有意に減少し、C_{max} は統計的に有意に増加した。
- 健康被験者における経口セマグルチドの単独投与時又はレボチロキシンとの併用投与時の有害事象及び忍容性プロファイルは、本臨床開発プログラムにおける他の臨床薬理試験の結果と同様であり、予期されない安全性上の所見は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（1996 年）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.20　NN9924-4141

2.7.6.20.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分の名称： セマグルチド	
Trial Registration ID-number： NCT02249871	UTN：U1111-1151-5077 EudraCT number：2013-005513-12
治験の標題： 健康被験者を対象とした経口セマグルチドの薬物動態に対するオメプラゾールの影響の検討	
治験責任医師名： [redacted], Germany.	
治験実施施設： 本試験はドイツの 1 施設で実施された：[redacted]	
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 9 月 24 日～2015 年 4 月 1 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 21 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。ARGUS 安全性データベースの cut-off date は 2015 年 6 月 5 日である。	
報告日： 2015 年 10 月 5 日	
目的： **主要目的** • オメプラゾールが経口セマグルチドの薬物動態に対して影響を与えるかどうかを検討する。 **主要な副次的目的** • オメプラゾールが SNAC の薬物動態に影響を与えるかどうかを検討する。 • 経口セマグルチドをオメプラゾールと併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
治験方法： 本試験は、セマグルチドの経口用錠剤（吸収促進添加剤 SNAC 含有）の薬物動態に対するオメプラゾールの影響を検討する、健康被験者（男女）を対象とした無作為割り付け、非盲検、並行群、1 施設、反復投与試験であった。健康被験者を 2 つの投与群〔Group A（経口セマグルチド）、Group B（経口セマグルチド+オメプラゾール）〕に、両投与群で男性と女性の数が同じになるように 1：1 の割合で無作為に割り付けた。両投与群の被験者に経口セマグルチドを用量漸増により、連続して 10 日間投与した（最初の 5 日間は 5 mg の経口セマグルチド、次の 5 日間は 10 mg の経口セマグルチド）。Group B に割り付けられた被験者にはオメプラゾール（40 mg）1 錠を経口セマグルチドとともに 1 日 1 回経口投与した。確実に投与条件が遵守されるようにするため、すべての投与は施設内で行った。 被験者は来院 1 でスクリーニングを受け（来院 2 の 2～28 日前）、来院 2（Day 1～10）において治験薬の投与を受け、セマグルチド及び SNAC の薬物動態を評価するための採血を Day 9、10、11 に実施した。来院 3～8 で薬物動態用採血が行われた。来院 9（43 日目±2 日）は事後調査来院であった。被験者は、Day	

-2 から Day 1 及び Day 8 から Day 11 まで試験実施施設に入院した。

計画及び解析された被験者数：

54 例を無作為割り付けする計画であった。計 114 例がスクリーニングされた。その内の 30 例がスクリーニング不適格例となり、30 例が無作為割り付け前に中止した。計 54 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（セマグルチド群が 28 例及びセマグルチド+オメプラゾール群が 26 例）、53 例が本試験を完了した。1 例は有害事象のため試験を中止した。

	Sema N (%)	Sema + Omeprazole N (%)	Total N (%)
Screened			114
Screening failures			30
Withdrawn before randomisation			30
Randomised	28 (100.0)	26 (100.0)	54 (100.0)
Exposed	28 (100.0)	26 (100.0)	54 (100.0)
Withdrawn after randomisation	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
Adverse event	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
Completed	27 (96.4)	26 (100.0)	53 (98.1)
Full analysis set	28 (100.0)	26 (100.0)	54 (100.0)
Safety analysis set	28 (100.0)	26 (100.0)	54 (100.0)

Abbreviations: % = percentage of randomised subjects; N = number of subjects; sema = semaglutide.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 男性及び女性。年齢：18～75 歳（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：18.0～29.9
- 既往歴、身体所見、スクリーニング来院時に実施したバイタルサイン、心電図、安全性に関する臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

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最終投与後 5 週間は効果的な避妊法を行わなければならない。効果の高い避妊法（インプラント、避妊注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正しく使用した場合の年間失敗率が 1%未満の避妊法）のみが許容される。
- クローン病、潰瘍性大腸炎又は他の炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者
- 高血圧（座位で 5 分以上安静にした後の収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mmHg 超と定義）の被験者。スクリーニング来院時に白衣高血圧が疑われる場合には、再度測定してもよい。
- 過去 1 ヵ月間以内に 25 mL を超える採血、又はスクリーニングの前 3 ヵ月間に 400 mL を超える全血又は血漿成分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：

治験薬（IMP）は、SNAC300 mg を含有するセマグルチド錠〔5 mg（ロット番号： C2RI109）及び 10 mg（ロット番号：C2RI110）〕ならびにオメプラゾール 40 mg カプセル（ロット番号：LC11856）（Actavis omeprazol®）であった。治験薬は 120 mL の水とともに経口投与した。被験者は、オメプラゾール及びセマグルチド投与の各々4 時間前及び 6 時間前より水以外の飲食物を摂取しなかった。オメプラゾール投与の 2 時間後にセマグルチドを投与した。被験者は、セマグルチド投与の 2 時間前より水の摂取を控え、また、セマグルチド投与の 30 分後まで飲食物の摂取を控えた。

投与期間：
投与期間は 10 日間（最初の 5 日間はセマグルチド 5 mg、次の 5 日間はセマグルチド 10 mg）であった。初回投与から事後調査までの試験期間は、43±2 日であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験では、対照薬を使用しなかった。

評価基準：薬物動態

主な薬物動態評価

- セマグルチドの薬物動態評価
  - 10 回目の 1 日 1 回投与後 0～24 時間の血漿中セマグルチドの濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）
- SNAC の薬物動態評価
  - 10 回目の 1 日 1 回投与後 0～24 時間の血漿中 SNAC の濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）

評価基準：安全性

初回投与（Day 1）から事後調査来院の完了（Day 43±2）まで：

- 治験薬投与下での有害事象の発現件数
- 低血糖の発現件数

統計手法：

被験者数の設定

症例数は、t 分布から求めた両側 95%信頼区間を用いて、2 つの投与群間の $AUC_{0-24h,sema,day10}$ の比の精度に基づいて計算した。投与条件を検討した NN9924−3794 試験に基づいて、本試験の症例数の算出では対数変換した $AUC_{0-24h,sema,day10}$ の標準偏差として 0.6 を用いた。2 つの投与群のそれぞれにおいて Day 10 の評価可能なプロファイルが 24 例と仮定すると、$AUC_{0\text{-}24h,sema,day10}$ の群間の比 R の 95%信頼区間が（0.68*R ; 1.46*R）の範囲内になる確率は 80%以上となる。これは、違う角度から定量化すると、検出力 80%以上で、$AUC_{0-24h,sema,day10}$ における 64%の群間差を検出できることを意味する。

解析対象集団の定義

ICH E9 に従い、以下の解析対象集団を治験実施計画書に定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）－FAS には、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべて被験者を含めた。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがあった。その場合、除外する正当な理由を、文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団－安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

薬物動態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安全性解析対象集団に基づいて行った。

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 $AUC_{0\text{-}24h,sema,day10}$ は、実測値及び実際の時間に基づき、線形台形法を用いて算出した。プライマリーエンドポイントの解析は、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,day10}$ を目的変数とし、投与群（2 水準）と性別を固定効果とした正規線形モデル（ANOVA）を用いて行った。このモデルより、対数変換した $AUC_{0-24h,sema,day10}$ の平均の群間差を推定したうえで、元のスケールに変換し、対応する両側 95%信頼区間とともに示した。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント

$AUC_{0\text{-}24h,SNAC,day10}$ は、実測値及び実際の時間に基づき、線形台形法を用いて算出した。エンドポイント $AUC_{0-24h,SNAC,day10}$ は、主要目的のためのプライマリーエンドポイントの解析と同様に解析した。

安全性に関するセカンダリーエンドポイント

安全性に関するセカンダリーエンドポイントは、記述統計量を用いて評価した。

被験者背景：
人口統計学的特性及びベースライン特性－要約－FAS

	Sema N (%)	Sema + Omeprazole N (%)
Number of subjects	28	26
Sex		
Female	12 (42.9)	11 (42.3)
Male	16 (57.1)	15 (57.7)
Race		
White	28 (100.0)	26 (100.0)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	28 (100.0)	26 (100.0)
Phenotype		
EM	28 (100.0)	24 (92.3)
IM	0 (0.0)	0 (0.0)
PM	0 (0.0)	2 (7.7)

Abbreviations: % = percentage of subjects; EM = extensive metabolizer; IM = intermediate metabolizer; N = number of subjects; PM = poor metabolizer.

人口統計学的特性及びベースライン特性－記述統計量－FAS

	Sema	Sema + Omeprazole
Number of subjects	28	26
Age (years)		
N	28	26
Mean (SD)	52 (13)	59 (7)
Median	55	60
Min ; Max	26 ; 74	44 ; 72
BMI (kg/m^2)		
N	28	26
Mean (SD)	24.9 (2.8)	24.8 (2.3)
Median	24.4	24.4
Min ; Max	20.3 ; 29.9	21.6 ; 29.4
HbA1c (%)		
N	28	26
Mean (SD)	5.4 (0.2)	5.6 (0.3)
Median	5.5	5.6
Min ; Max	4.9 ; 5.9	4.8 ; 6.0

Note: Baseline information is defined as the measurement at the latest assessment before dosing. BMI is calculated based on baseline measurements of body weight and height.

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects, SD = standard deviation; sema = semaglutide.

薬物動態の結果：

- セマグルチドの曝露量は、セマグルチド単独群と比較してセマグルチド+オメプラゾール群でわずかに高かった。10回目の投与後の $AUC_{0\text{-}24h,sema}$ の平均の群間比（セマグルチド+オメプラゾール／セマグルチド）の推定値は、1.13（95%信頼区間 [0.84; 1.53]）であったが、この曝露量の増加は統計的に有意ではなかった。
- SNACの曝露量は、セマグルチド単独群と比較してセマグルチド+オメプラゾール群でわずかに高か

った。10回目の投与後の$AUC_{0\text{-}24h,SNAC}$の平均の群間比（セマグルチド+オメプラゾール／セマグルチド）の推定値は、1.14（95%信頼区間 [0.997; 1.30]）であったが、この曝露量の増加は統計的に有意ではなかった。

安全性の結果：

有害事象

- 全体として 27 例に 74 件の有害事象が報告された（セマグルチド単独群で 17 例に 39 件、セマグルチド+オメプラゾール群で 10 例に 35 件）。
- すべての有害事象は軽度（62 件）又は中等度（12 件）であった。
- 最も高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類胃腸障害（17 例 29 件、主として悪心及び腹部膨満）に含まれる事象であり、続いて代謝及び栄養障害（12 例 12 件、食欲減退等）に含まれる事象であった。
- 重篤な有害事象や死亡、特に注目すべき医学事象は報告されなかった。
- 低血糖は報告されなかった。

結論：

セマグルチドの 1 日 1 回経口投与を 10 日間継続した後において：

- セマグルチドの単独投与と比較して、オメプラゾールと併用した場合のセマグルチドの曝露量はわずかに増加したが、統計的には有意ではなかった。
- SNAC の総曝露量に関して、セマグルチドの単独投与と比較して、オメプラゾールと併用した場合にわずかに増加したが、統計的には有意ではなかった。一方、セマグルチドの単独投与と比較して、オメプラゾールと併用した場合の SNAC の最大曝露量は同様であった。
- 経口セマグルチドを単独投与及びオメプラゾールと併用投与した場合の忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa. 1996）、ICH-GCP（May 1996）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.21　NN9924-4394

2.7.6.21.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
有効成分の名称： セマグルチド	
治験 ID：NN9924-4394	
clinicaltrials.gov identifier：NCT03466567 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1197-9088 EudraCT number：2017-002498-21
治験の標題： 健康被験者を対象とした SNAC の薬物動態に対するプロベネシド及びシクロスポリンの影響の検討	
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）」に任命された。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 1 施設で実施された。 [redacted], 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：2018 年 3 月 15 日 終了日：2018 年 7 月 10 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2018 年 9 月 14 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2019 年 1 月 14 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、経口セマグルチド開発プログラムの一環として、健康被験者を対象とし、経口セマグルチド〔吸収促進添加剤 sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate（SNAC）含有〕単回投与後の SNAC の薬物動態に対するプロベネシド及びシクロスポリンの影響を検討する目的で実施した。SNAC は吸収後、肝臓で主に連続的 β 酸化により E494 及び E506 の 2 つの SNAC 代謝物に速やかに代謝される。SNAC 及び SNAC の 2 つの β 酸化代謝物は抱合を受け、3 つのグルクロン酸抱合代謝物（E1245、E1246 及び E1247）を形成する。SNAC は主にグルクロン酸抱合代謝物として排泄される。主な排泄経路は腎臓である。また、*in vitro* データから、SNAC 及び SNAC 代謝物がトランスポーターである乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオン輸送体 1（OAT1）、OAT3、多剤耐性関連蛋白 2（MRP2）の基質であることが示唆されている。本試験は、SNAC の代謝及び消失に関与する主要な酵素及びトランスポーターを考慮に入れ、薬物相互作用に関する規制当局のガイドラインに従ってデザインされた。経口セマグルチドとウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転写酵素（UGT）又はトランスポーターBCRP、OAT1、OAT3 及び MRP2 の阻害薬とを併用投与することにより、このような阻害が SNAC 及び SNAC 代謝物の曝露量に及ぼす影響を評価した。FDA の薬物相互作用に関するガイダンスの推奨に従い、プロベネシド（UGT ならびにトランスポー	

ターOAT1 及び OAT3 の阻害薬）及びシクロスポリン（トランスポーターBCRP 及び MRP2 の阻害薬）を相互作用薬として用いた。すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受け、試験に関連する何らかの手順を実施する前に被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的要件に従い、開発業務受託機関（CRO）の保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

- プロベネシドが経口セマグルチド投与後の SNAC の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。
- シクロスポリンが経口セマグルチド投与後の SNAC の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。

副次的目的：

- プロベネシドが経口セマグルチド投与後の SNAC 代謝物の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。
- シクロスポリンが経口セマグルチド投与後の SNAC 代謝物の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討する。

治験方法：

本試験は、健康被験者を対象として、SNAC の薬物動態に対するプロベネシド及びシクロスポリンの影響を検討する 1 施設、単回投与及び反復投与、無作為割り付け、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。各被験者を 3 通りの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は以下の 3 つの投与期間で構成された。

- 1 期：経口セマグルチド 3 mg を単回投与
- 1 期：シクロスポリン 600 mg 単回投与の 1 時間後に経口セマグルチド 3 mg を単回投与
- 1 期：プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回、3.5 日間投与（治験薬は計 7 回投与）。プロベネシド最終投与の 2 時間後に経口セマグルチド 3 mg を単回投与

初回の治験薬投与日は投与順序によって決まり、プロベネシド及び経口セマグルチドを投与する期間では Day -3、シクロスポリン及び経口セマグルチドを投与する期間では Day 1、経口セマグルチドを単独投与する期間では Day 1 とした。

スクリーニング前、Day 1 の経口セマグルチドの投与前、Day 2 の採血前及び事後調査来院前には夜間 6 時間以上絶食することとした。絶食期間中、経口セマグルチドの投与前 2 時間以外は飲水を許可した。経口セマグルチドの投与前の飲水量については、以下のように指示した。

- 水 120 mL：経口セマグルチドの投与前 2 時間～2 時間 15 分
- 水 200 mL：経口セマグルチドの投与前 1 時間～1 時間 15 分

いずれの投与期間においても、被験者は Day -1 の夜より Day 1 まで一晩治験実施医療機関に滞在し、24 時間の薬物動態測定の採血の後に帰宅した。その後、36 時間の薬物動態測定の採血のため Day 2 に来院し、48 時間の薬物動態測定の採血のため Day 3 に来院した。各被験者のスクリーニングから事後調査来院までの試験参加期間は 90～125 日間であった。ベースラインは来院 2（Day 1）とし、投与終了は来院 5（来院 4 の 28～35 日後）とした。

計画及び解析された被験者数：

試験開始時に計画された通り、21 例が無作為割り付けされた。詳細は統計手法の項の検出力に関する記述を参照のこと。計 48 例がスクリーニングを受け、うち 18 例がスクリーニング不適格となり、9 例が治験薬の投与を受ける前に試験を中止した。無作為割り付けされた 21 例すべてが治験薬の投与を受け、試験を完了した。すべての被験者が最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に組み入れられた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 男性又は妊娠する可能性のない女性。年齢：18～64 歳（同意取得時点）
- BMI（kg/m^2）：18.5～29.9
- 体重≧50.0 kg

- 既往歴、身体所見、スクリーニング来院時に実施したバイタルサイン、心電図、臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

主な除外基準：

- 以下に定義する喫煙者及びニコチン代替製品を使用している被験者
  - 喫煙者（1 日 1 本又は同等量以上を喫煙する被験者）
  - 入院中に喫煙及びニコチン代替製品の使用を控えることができない又はその意思のない被験者
- 臨床的に問題となる胃腸障害、あるいは薬物又は栄養の吸収に影響する可能性がある胃腸障害の症状を有する被験者
- 治験薬の吸収に影響を与える可能性がある胃の大手術の既往歴を有する被験者
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症を有する被験者

主な中止・脱落基準：

- 被験者はいつでも自由意思により試験を中止することができた。
- 安全性の懸念がある場合又は試験手順の不遵守が認められた場合、治験責任医師の判断により試験を中止することができた。

以下のいずれかに該当する被験者は、本試験を中止することとした。

- 選択基準又は除外基準に抵触しているが本試験に組み入れられた場合
- 試験期間中に既承認又は未承認の治験薬を使用する別の臨床試験に参加した場合
- 試験期間中に全血又は血漿成分献血を行った場合
- 急性膵炎が疑われた場合
- 治験薬に対する重度の即時型全身性過敏反応が疑われた場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下の治験薬がノボ ノルディスク社（デンマーク）より提供される。

Trial Product	Dose	Route of administration	Treatment period	Batch Number	Expiry Date
Semaglutide tablet*	3 mg	Oral	Single dose administration	GYTC002	04 September 2019
Probenecid (Probenecid “Medic”®)	250 mg	Oral	Multiple-dose administration of 500 mg probenecid per day (2 tablets of 250 mg twice daily) for 3½ days	17A30	January 2022
Ciclosporin (Neoral®)	100 mg	Oral	Single dose administration of 600 mg ciclosporin (6×100 mg)	SP449	28 February 2019

* Formulation includes the excipient SNAC=sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (300 mg)

投与期間：

各被験者のスクリーニングから事後調査来院までの試験期間は 90～125 日間であった。ベースラインは来院 2（Day 1）とし、投与終了は来院 5（来院 4 の 28～35 日後）とした。

対照薬：

本試験では対照薬は使用しなかった。

評価基準：**薬物動態**

経口セマグルチドの単回投与後及びプロベネシド（定常状態）又はシクロスポリン（単回投与）との併用投与後の SNAC 濃度（投与後 0～48 時間に採取した検体に基づく）から以下のエンドポイントを算出した。

- $AUC_{0\text{-}tz,SNAC,SD}$：経口セマグルチド単回投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの SNAC の血漿

中濃度－時間曲線下面積

- $C_{max,SNAC,SD}$：経口セマグルチド単回投与後の濃度－時間曲線での SNAC の最高血漿中濃度

主な薬物動態のセカンダリーエンドポイント：

経口セマグルチドの単回投与後及びプロベネシド（定常状態）又はシクロスポリン（単回投与）との併用投与後の SNAC 代謝物濃度（投与後 0～48 時間に採取した検体に基づく）から以下のエンドポイントを算出した。

- $AUC_{0\text{-}tz,E494,SD}$：経口セマグルチド単回投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの SNAC 代謝物 E494 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,E494,SD}$：経口セマグルチド単回投与後の濃度－時間曲線での SNAC 代謝物 E494 の最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}tz,E506,SD}$：経口セマグルチド単回投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの SNAC 代謝物 E506 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,E506,SD}$：経口セマグルチド単回投与後の濃度－時間曲線での SNAC 代謝物 E506 の最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}\infty,E1245,SD}$：経口セマグルチド単回投与後 0 時間から無限大時間までの SNAC 代謝物 E1245 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,E1245,SD}$：経口セマグルチド単回投与後の濃度－時間曲線での SNAC 代謝物 E1245 の最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}\infty,E1246,SD}$：経口セマグルチド単回投与後 0 時間から無限大時間までの SNAC 代謝物 E1246 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,E1246,SD}$：経口セマグルチド単回投与後の濃度－時間曲線での SNAC 代謝物 E1246 の最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}\infty,E1247,SD}$：経口セマグルチド単回投与後 0 時間から無限大時間までの SNAC 代謝物 E1247 の血漿中濃度－時間曲線下面積
- $C_{max,E1247,SD}$：経口セマグルチド単回投与後の濃度－時間曲線での SNAC 代謝物 E1247 の最高血漿中濃度

評価基準：安全性

有害事象、心電図、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目に基づき、安全性を評価した。
以下の安全性に関する項目を評価した。

- 治験薬投与下で発現した有害事象の件数
- ベースラインから投与終了までの変化（量）
- バイタルサイン：拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数及び体温
- 安全性に関する臨床検査項目：血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査
- スクリーニングから事後調査来院までの心電図及び身体所見の変化

統計手法：

症例数の算出

以下の仮定に基づいて症例数を算出した。

- 被験者内標準偏差の信頼区間上限（0.342 及び 0.666）
- いずれの相互作用薬も $AUC_{0\text{-}tz,SNAC,SD}$ 及び $C_{max,SNAC,SD}$ に影響しない
- $AUC_{0\text{-}tz,SNAC,SD}$ と $C_{max,SNAC,SD}$ の独立性

これらの仮定に基づいて 3 期クロスオーバーデザインのデータをシミュレーションすると、80%以上の検出力で 4 つすべての帰無仮説を棄却するために必要な最少被験者数は 21 例となった。被験者数の算出において被験者内標準偏差の点推定値を用いた場合には、80%の検出力を得るために必要な被験者数は 12 例となり、21 例とした場合には検出力は 99%となった。したがって、80%以上の検出力を得るには 21 例を組み入れれば十分であると考えられ、中止・脱落例の補充は必要としなかった。最終的に 21 例を無作

為割り付けした。

解析対象集団の定義

以下の解析対象集団を、ICH E9 に従って定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）－FAS には、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべて被験者を含めた。ただし、例外的な場合には被験者を除外することがあった。その場合、除外する正当な理由を、文書化することとした。被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団－安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

薬物動態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安全性解析対象集団に基づいて行った。

- 薬物動態エンドポイントの比（経口セマグルチドと相互作用薬との併用投与／経口セマグルチドの単独投与）の 90%信頼区間が「影響なし」の区間（0.50; 2.00）の範囲に入る場合「影響なし」とした。
- 対数変換したエンドポイント（$AUC_{0\text{-}tz,SNAC,SD}$ 又は $C_{max,SNAC,SD}$）を目的変数、被験者、投与期間（3 水準）及び投与群（2 水準）を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いた。
- SNAC 代謝物のエンドポイントについても上記と同じ解析を実施した。ただし、比較において事前に「影響なし」の区間は設定しなかった。

被験者背景：

計 21 例が無作為割り付けされ、試験を完了した。被験者すべてが白人であり、大部分が男性であった（71.4%）。平均年齢は 49 歳であった。平均体重は 80.2 kg であり、平均 BMI は 25.3 kg/m^2 であった。平均 HbA1c は 5.3%であった。

薬物動態の結果：

SNAC の薬物動態：シクロスポリン及びプロベネシドの影響

- シクロスポリンを経口セマグルチドと単回併用投与した場合、SNAC の曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）は「影響なし」の基準を満たした。経口セマグルチドとシクロスポリンとの併用投与時と経口セマグルチド単独投与時の $AUC_{0\text{-}tz}$ の比の推定値は 1.31（90%信頼区間[1.22; 1.41]）、C_{max} の比の推定値は 1.41（90%信頼区間[1.13; 1.76]）であった。
- プロベネシドを経口セマグルチドと単回併用投与した場合、SNAC の曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）は「影響なし」の基準を満たした。経口セマグルチドとプロベネシドとの併用投与時と経口セマグルチド単独投与時の $AUC_{0\text{-}tz}$ の比の推定値は 1.15（90%信頼区間[1.07; 1.24]）、C_{max} の比の推定値は 1.23（90%信頼区間[0.98; 1.54]）であった。
- SNAC の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は経口セマグルチド単独投与時（0.33 時間）とプロベネシドとの併用投与時（0.35 時間）で同様であったが、経口セマグルチドとシクロスポリンとの併用投与時にはやや遅かった（0.67 時間）。

SNAC 代謝物の薬物動態：シクロスポリンの影響

シクロスポリンと経口セマグルチドの併用投与時（経口セマグルチド単独投与時と比較して）：

- SNAC 代謝物（E494 及び E506）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} は同様であった。
- SNAC 代謝物（E1245、E1246 及び E1247）の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} は同様又は増加した。
- SNAC 及びすべての SNAC 代謝物の t_{max} は同様又は最長 30 分遅かった。
- SNAC 代謝物（E1245、E1246 及び E1247）の $t_{1/2}$ 及び MRT は同様であった。

SNAC 代謝物の薬物動態：プロベネシドの影響

プロベネシドと経口セマグルチドの併用投与時（経口セマグルチド単独投与時と比較して）：

- SNAC 代謝物（E494 及び E506）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} は同様又は増加した。
- SNAC 代謝物（E1245、E1246 及び E1247）の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} は同様又は増加した。
- SNAC 及びすべての SNAC 代謝物の t_{max} は同様又は最長 30 分遅かった。

- SNAC 代謝物（E1245、E1246 及び E1247）の $t_{1/2}$ 及び MRT は同様であった。

安全性の結果：

- 本試験では 13 例（61.9%）で 40 件の有害事象が報告された。死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。
- 高頻度に報告された有害事象は以下の器官別大分類に分類されるものであった。
  - 一般・全身障害および投与部位の状態〔13 件、9 例（42.9%）〕
  - 神経系障害〔9 件、9 例（42.9%）〕
  - 胃腸障害〔11 件、7 例（33.3%）〕
- 有害事象の大部分は軽度であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 有害事象の大部分は、経口セマグルチドとシクロスポリンの併用投与後又はシクロスポリンの単独投与後で報告された。
- 高頻度に報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は熱感、頭痛及び悪心であった。これらの有害事象はシクロスポリンのラベルに記載されている副作用であり、これらの有害事象の多くは治験責任医師により経口セマグルチド及びシクロスポリンとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
- バイタルサイン及び安全性の臨床検査項目に関して安全性の問題は認められなかった。
- 試験期間中に経口セマグルチドの単独投与あるいはプロベネシド又はシクロスポリンとの併用投与に関連する予測できない安全性の所見は確認されなかった。

結論：

SNAC を含有した経口セマグルチドは、健康被験者において安全であり、良好な忍容性を示した。経口セマグルチドとプロベネシド又はシクロスポリンの併用投与が SNAC 又は SNAC 代謝物の曝露量を変化させる可能性は示唆されなかった。

- プロベネシドと経口セマグルチド及びシクロスポリンと経口セマグルチドの併用投与は、SNAC の曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。
- プロベネシドと経口セマグルチド及びシクロスポリンと経口セマグルチドの併用投与は、SNAC 代謝物 E494 及び E506 の曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）に臨床的に問題となる程度の影響を及ぼさなかった。
- プロベネシドと経口セマグルチド及びシクロスポリンと経口セマグルチドの併用投与は、SNAC 代謝物 E1245、E1246 及び E1247 の曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{maxx}）に臨床的に問題となる程度の影響を及ぼさなかった。

経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルはこれまでの臨床試験と一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管要件も含め GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.22　NN9535-3685

2.7.6.22.1　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 University of Leeds 及び Covance〔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] United Kingdom [redacted] United Kingdom	
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：

主要目的：

- 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。

副次的目的：

- セマグルチドがホメオスタシス的及び快楽的食欲、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）、Leeds Food Preference Task（LFPT）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：

主な選択基準：

- 18歳以上（同意取得時点）の男性又は女性
- HbA1c：6.5%未満
- BMI（kg/m^2）：30以上45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（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＝（満腹感＋飽満感＋［100 – 空腹感］＋［100 – 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LFPT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：

- $iAUC_{30\text{-}300min}$/270 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。
- $iAUC_{0\text{-}300min,\ glucose}$：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。
- $AUC_{0\text{-}300min,\ paracetamol}$：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を対数変換し、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。
- $iAUC_{0\text{-}480min,\ TG}$：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。
- $AUC_{0\text{–}60min,\ paracetamol}$：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を対数変換し、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っ

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渇望が少なく、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渇望があったか」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渇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。

2.7.6.23　NN9535-3635

2.7.6.23.1　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。 [redacted] [redacted], Germany	
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。 [redacted] [redacted], 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/m^2）：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/m^2）：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ヵ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 $AUC_{0-10,min}$ 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：
無作為割り付けされた 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）：

- $AUC_{0-10min;insulin}$の比の推定値：3.02（95%信頼区間：2.53; 3.60）
- $AUC_{10-120min;insulin}$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）：

- $AUC_{0-10min,\ ISR}$の比の推定値：2.93（95%信頼区間：2.50; 3.43）
- $AUC_{10-120min,\ ISR}$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：

- $AUC_{0-24h,glucose}$の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.74; 0.82）
- $AUC_{0-24h,insulin}$の比の推定値：1.01（95%信頼区間：0.93; 1.10）
- $AUC_{0-24h,C\text{-}peptide}$の比の推定値：1.05（95%信頼区間：1.00; 1.10）
- $AUC_{0-24h,glucagon}$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）：

- $AUC_{0-10min,\ ISR}$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）：

- $AUC_{5-12mmol/L,ISR}$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）。

- $AUC5_{-12mmol/L,ISR}$（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×L/(min×mmol×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）

- トラフ値に基づくと、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は減少し、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。

2.7.6.24　NN9535-3684

2.7.6.24.1　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： [redacted], Austria	
治験実施施設： [redacted], 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、治験薬の投与を受けた。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）〕には治験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/m^2）：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ヵ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（治験責任医師の判断による）、過去6ヵ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ヵ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ヵ月以内に計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：

<u>被験者数の設定</u>

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。

<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：

- 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。

<u>統計解析の詳細</u>

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：

- $t_{PG_nadir\text{-}4\ 0\ mmol/L}$：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/、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。

- $C_{trough,SS}$：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：

- $AUC_{\tau,sema,SS}$：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。
- $C_{max,sema,SS}$：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。
- $t_{max,sema,SS}$：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、$C_{max,sema,SS}$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。
- $t_{1/2,sema,SS}$,：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、log2/λ_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。

<u>計画された統計解析の変更</u>

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/m^2 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変化量の推定値（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）

<u>その他のセカンダリーエンドポイント</u>：

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。

2.7.6.25.1. NN9924-4281

2.7.6.25.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address:clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID：NN9924-4281	
clinicaltrials.gov identifier：NCT03018028 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1181-4048 Japanese registration number：JapicCTI-173489
治験の標題： PIONEER 9 – Japan Monotherapy 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの単独療法時の用量反応関係、安全性及び有効性の検討（プラセボ及びリラグルチド対照）	
治験責任医師名： 本試験では 16 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は日本国内の 16 施設で実施された。全施設で被験者のスクリーニング及び無作為割り付けが実施された。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2017 年 1 月 10 日 終了日（主要）：2018 年 1 月 9 日 終了日（国際）：2018 年 8 月 15 日	**開発のフェーズ**： 第 2/3a 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 10 月 11 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2019 年 3 月 1 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本第 2/3a 相試験は、国内のガイドラインに従い、日本人 2 型糖尿病患者を対象として経口セマグルチド（3、7、14 mg）の用量反応関係、安全性及び有効性を検討するようデザインされた。本試験では、26 週においてプラセボと比較して経口セマグルチドの血糖降下作用に関する用量反応関係を評価し、52 週においてプラセボ及びリラグルチドと比較して経口セマグルチド（3、7、14 mg）の単独療法時の長期安全性及び有効性を評価した。日本人患者における経口セマグルチドの使用を支持するため、第 3a 相開発プログラム（PIONEER）の一部として実施された。	

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

- 日本人2型糖尿病患者を対象として、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与（単独療法）の血糖コンロトールに関する用量反応関係をプラセボの1日1回投与を対照に評価する。

副次的目的：

- 日本人2型糖尿病患者を対象として、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与（単独療法）の安全性及び忍容性をプラセボの1日1回投与及びリラグルチド0.9 mgの1日1回皮下投与（いずれも単独療法）と比較検討する。
- 日本人2型糖尿病患者を対象として、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与（単独療法）の血糖コントロール及び体重に対する効果をプラセボの1日1回投与及びリラグルチド0.9 mgの1日1回皮下投与（いずれも単独療法）と比較検討する。

Estimand

事前に規定した2つのestimand（仮想estimand及び治療方針estimand）について、有効性に関連するエンドポイントを評価した。これらのestimandは、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各estimandの目的を以下に示す。

有効性の各エンドポイントについて、主要estimand（仮想estimand）及び副次的estimand（治療方針estimand）を治験実施計画書で定義した。

主要estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、レスキュー治療薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチドvs.プラセボ及び経口セマグルチドvs.リラグルチド）を評価する（on-treatmentの原則）。この仮想estimandは、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者にあてはまるシナリオの一つを反映している。

副次的estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む治療効果（経口セマグルチドvs.プラセボ及び経口セマグルチドvs.リラグルチド）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。このestimandは、経口セマグルチドの集団レベルでの治療効果の推定を目的としている。

治験方法：

本試験は、第2相（用量反応）及び第3a相（安全性及び有効性）試験である。無作為割り付け、プラセボ対照（二重盲検）、実薬対照（非盲検）、5群、並行群間、多施設共同、1ヵ国（日本）、単独療法試験であり、52週間の投与期間及び5週間の事後調査期間で構成される。日本人の成人2型糖尿病患者240例を経口セマグルチド3 mgの1日1回投与、経口セマグルチド7 mgの1日1回投与、経口セマグルチド14 mgの1日1回投与、プラセボの1日1回経口投与又はリラグルチド0.9 mgの1日1回皮下投与のいずれかに1：1：1：1：1の割合で無作為に割り付けた。食事・運動療法のみ又は食事・運動療法に加え経口糖尿病薬単剤（承認最大用量の半量以下）で治療中の被験者のみを組み入れた。食事・運動療法のみで治療中の被験者は、2週間のスクリーニング期間の後、無作為割り付けされた。経口糖尿病薬単剤で治療中の被験者では、8週間のスクリーニング及びwash-out期間を設け、スクリーニングにおいて前治療薬である経口糖尿病薬を中止し、無作為割り付け前にwash-outした。無作為割り付けでは、スクリーニング時の前治療の経口糖尿病薬（あり／なし）により層別化した。各被験者の最大の総試験参加期間は、食事・運動療法のみで治療中の被験者では59週間、経口糖尿病薬単剤で治療中の被験者では65週間であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の30分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口セマグルチドを1日1回服用するように指導された。投与条件の詳細については、以下の被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照のこと。

計画及び解析された被験者数：

計 240 例が無作為割り付けされるように計画された。277 例がスクリーニングを受け、243 例が無作為割り付けされた（表 1）。

全体として、無作為割り付けされた被験者の 97.5%が試験を完了した。

表 1：被験者の内訳

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Lira 0.9 mg N (%)	Total N (%)
Screened						277
Screening failures						34 (12.3)
Randomised	49	49	48	49	48	243
Exposed	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
Analysis sets						
Full analysis set	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
Safety analysis set	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
Treatment completers [1]	45 (91.8)	48 (98.0)	45 (93.8)	49 (100)	44 (91.7)	231 (95.1)
Without rescue medication	38 (77.6)	43 (87.8)	41 (85.4)	34 (69.4)	42 (87.5)	198 (81.5)
With rescue medication	7 (14.3)	5 (10.2)	4 (8.3)	15 (30.6)	2 (4.2)	33 (13.6)
Premature trial product discontinuation - primary reason	4 (8.2)	1 (2.0)	3 (6.3)	0	4 (8.3)	12 (4.9)
Adverse event(s)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	4 (1.6)
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	0	0	0	0	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0	0	0	0	0
Participation in another clinical trial [2]	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.4)
Calcitonin value >= 100 ng/L	0	0	0	0	0	0
Subject withdrawal from trial	1 (2.0)	0	0	0	2 (4.2)	3 (1.2)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Other	2 (4.1)	0	0	0	2 (4.2)	4 (1.6)
Trial completers [3]	46 (93.9)	49 (100)	47 (97.9)	49 (100)	46 (95.8)	237 (97.5)
Completed treatment	45 (91.8)	48 (98.0)	45 (93.8)	49 (100)	44 (91.7)	231 (95.1)
Discontinued trial product	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	0	2 (4.2)	6 (2.5)
Withdrawal from trial - primary reason	3 (6.1)	0	1 (2.1)	0	2 (4.2)	6 (2.5)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	3 (6.1)	0	1 (2.1)	0	2 (4.2)	6 (2.5)
Other	0	0	0	0	0	0
Died	0	0	0	0	0	0

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 20 歳以上の日本人の男性又は女性。スクリーニングの 30 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c が経口糖尿病薬単剤で治療中の被験者では 6.5%以上、9.5%以下（48 mmol/mol 以上、80 mmol/mol 以下）、食事・運動療法のみで治療中の被験者では 7.0%以上、10.0%以下（53 mmol/mol 以上、86 mmol/mol 以下）である。スクリーニングの 30 日以上前から、次のいずれかの治療を受けている。食事・運動療法に加え経口糖尿病薬単剤〔最大用量の半量以下（日本における承認用量に従う）であり、かつ 1 日用量が一定のメトホルミン、スルホニルウレア薬（SU）、グリニド、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬（DPP-4 阻害薬）又はナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬（SGLT-2 阻害薬）のいずれか〕による治療、又は食事・運動療法のみ。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法を行わない女性被験者。適切な避妊法とは、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を指す。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作（TIA）により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 2.5 倍超の被験者。CKD-EPI 式による推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬、週 1 回投与の DPP-4 阻害薬又はチアゾリジン薬の投与を受けた被験者。スクリーニング前 60 日の間に、選択基準に記載されている薬剤に加え、糖尿病又は肥満に対するその他の治療薬の投与を受けた被験者。ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は可とする。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者。無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。スクリーニングから無作為割り付けまでの間に、新たな糖尿病薬を開始した被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7、14 mg）は錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。

すべての経口セマグルチド錠は外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口セマグルチドを 1 日 1 回服用するように指導された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：

- 3 mg：F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC045（2018 年 12 月 1 日）
- 7 mg：F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、F2RC046（2018 年 12 月 5 日）
- 14 mg：F2RC024（2018 年 7 月 1 日）、F2RC047（2018 年 12 月 7 日）

投与期間：

52 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
1 日 1 回投与のプラセボ（経口投与）錠は錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。経口プラセボ錠は経口セマグルチド錠（全用量）と外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。
経口プラセボ錠のロット番号（有効期限）：F2RC023（2018 年 6 月 27 日）、F2RC044（2018 年 11 月 28 日）
リラグルチド 0.9 mg（ビクトーザ®）は、ペン型注入器と一体化したプレフィルド製剤（6 mg/mL）として提供された。リラグルチド 0.9 mg は 1 日 1 回、同じ時刻に食事に関係なく皮下注射することとした。皮下注射は腹部、大腿又は上腕に行った。
リラグルチド 0.9 mg のロット番号（使用期限）：FP52555（2019 年 2 月 6 日）

評価基準：有効性
プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（%）
補足的セカンダリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量、体重のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量（kg）、血糖コントロールに関連するエンドポイント〔空腹時血糖値、血糖自己測定値、空腹時インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、プロインスリン、プロインスリン／インスリン比、インスリン抵抗性（HOMA-IR）、β 細胞機能（HOMA-B）、HbA1c の目標値及び複合エンドポイントの達成、レスキュー治療薬及び追加の糖尿病薬を開始するまでの時間〕、体重に関連するエンドポイント〔体重（%）、体容量指数（BMI）、ウエスト周囲径、体重減少の目標の達成〕、空腹時脂質及び患者報告アウトカム（PRO）

評価基準：安全性
安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数、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件数、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有無（はい／いいえ）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ）、抗セマグルチド抗体、心電図、眼の検査及び身体所見

統計手法：
解析対象集団
ICH-E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。
最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。
安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間：
有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。
In-trial 観察期間
- 無作為割り付け日を起点とする。
- レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間を含む（該当する場合）。

On-treatment 観察期間
- 治験薬投与開始日を起点とする。
- レスキュー治療薬の投与を開始した後の期間を含む（該当する場合）。
- 治験薬の投与を早期に中止した後の期間は含まない（該当する場合）。

レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間
- 治験薬投与開始日を起点とする。
- レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間は含まない（該当する

場合）。

有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性の評価には主に on-treatment 観察期間を用いたが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出

計 240 例がいずれかの投与群に 1：1：1：1：1 の比率で無作為割り付けされるように計画された。本試験の症例数（240 例）及び治験期間は、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」に従って単独療法時の用量反応関係を十分に評価し、安全性を評価することができるよう設定した。52 週以降の治験薬の早期中止の割合が最大 30%であると予測すると、本試験では 1 年間で少なくとも 100 例が経口セマグルチドに曝露されることになる。

エンドポイント及び統計解析

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（%）

プライマリーエンドポイントの主要解析では、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。主要 estimand の主要解析では、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いた。この解析では、26 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。独立変数については、投与群及び層別因子をカテゴリカルな固定効果、ベースライン値を共変量とし、いずれも来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者の測定値は独立であると仮定し、無構造共分散行列を用いた。

また、プライマリーエンドポイントは、治療方針 estimand についても、FAS に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。副次的 estimand の主要解析では、補完が行われる各グループ内のデータの欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルを用いた。補完されたデータセットは、投与群及び層別因子を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。推論を行うため、得られた結果を Rubin の方法で統合した。

補足的セカンダリーエンドポイント

連続値の補足的セカンダリーエンドポイントの主要解析では、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。解析では、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する MMRM を用いた。この解析では、52 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。独立変数については、投与群及び層別因子を固定効果、ベースライン値を共変量とし、いずれも来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者の測定値は独立であると仮定し、無構造共分散行列を用いた。

また、連続値のエンドポイントは、治療方針 estimand 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 26 週と 52 週に分けて解析した。二値のエンドポイントも両 estimand についてロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。連続値の安全性エンドポイント以外の安全性エンドポイントには要約統計量を用いた。連続値の安全性エンドポイントは、連続値の有効性の補足的エンドポイントと同様の方法で解析した。

被験者背景

被験者背景及びベースライン特性は 5 つの投与群間で概ね同様であった（表 2）。

表 2：被験者背景及びベースライン特性（最大の解析対象集団）

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Lira 0.9 mg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	49	49	48	49	48	243
Age group (years)						
N	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
18 <= to < 65	33 (67.3)	34 (69.4)	27 (56.3)	33 (67.3)	33 (68.8)	160 (65.8)
65 <= to < 75	16 (32.7)	12 (24.5)	19 (39.6)	15 (30.6)	15 (31.3)	77 (31.7)
75 <= to < 85	0	3 (6.1)	2 (4.2)	1 (2.0)	0	6 (2.5)
85 <=	0	0	0	0	0	0
Sex						
N	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
Female	13 (26.5)	13 (26.5)	8 (16.7)	9 (18.4)	9 (18.8)	52 (21.4)
Male	36 (73.5)	36 (73.5)	40 (83.3)	40 (81.6)	39 (81.3)	191 (78.6)
Race						
N	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
White	0	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Asian	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m^2)						
N	49 (100)	49 (100)	48 (100)	49 (100)	48 (100)	243 (100)
Normal (90 <=)	41 (83.7)	35 (71.4)	35 (72.9)	35 (71.4)	41 (85.4)	187 (77.0)
Mild RI (60 <= to < 90)	8 (16.3)	14 (28.6)	11 (22.9)	14 (28.6)	7 (14.6)	54 (22.2)
Moderate RI (30 <= to < 60)	0	0	2 (4.2)	0	0	2 (0.8)
Severe RI (15 <= to < 30)	0	0	0	0	0	0
End-stage renal disease (< 15)	0	0	0	0	0	0

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg Mean (SD)	Oral sema 7 mg Mean (SD)	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Lira 0.9 mg Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age, years	58 (9)	60 (10)	61 (9)	59 (9)	59 (10)	59 (9)
Body weight, kg	71.4 (14.3)	71.3 (10.8)	68.0 (13.0)	70.3 (12.4)	74.7 (15.4)	71.1 (13.3)
BMI, kg/m^2	26.5 (4.6)	26.3 (3.5)	24.7 (4.1)	25.1 (3.9)	26.9 (4.8)	25.9 (4.3)
Waist circumference, cm	91.3 (10.6)	91.9 (8.0)	87.2 (10.6)	88.9 (10.4)	92.7 (11.4)	90.4 (10.4)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	99 (12)	96 (14)	94 (13)	96 (12)	99 (9)	97 (12)
HbA1c, %	8.1 (0.8)	8.3 (1.0)	8.0 (0.9)	8.3 (1.1)	8.3 (0.8)	8.2 (0.9)
HbA1c, mmol/mol	66 (9)	68 (11)	64 (10)	67 (12)	67 (9)	66 (10)
FPG, mmol/L	9.04(1.90)	8.93(1.70)	8.88(1.97)	9.00(1.92)	9.68 (1.94)	9.11(1.89)
FPG, mg/dL	163.0 (34.3)	161.0 (30.6)	160.0 (35.4)	162.1 (34.7)	174.5 (34.9)	164.1 (34.1)
Diabetes, duration, years	7.4 (5.5)	7.4 (5.6)	7.9 (5.9)	8.4 (6.0)	6.7 (5.2)	7.6 (5.6)

Abbreviations: N: number of subject; %: proportion of subjects; SD: standard deviation;
BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose;
oral sema: oral semaglutide; lira: liraglutide.

有効性の結果

本試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチド（3、7、14 mg）の用量反応関係（プラセボ対照）及び経口セマグルチド（3、7、14 mg）の有効性（プラセボ及びリラグルチド 0.9 mg 対照）を評価した。仮想 estimand（on-treatment の原則）は主要 estimand であり、レスキュー治療薬の影響を排除した上で、治験薬の投与を受けている被験者における治療効果を反映している。治療方針 estimand（ITT の原則）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む、プラセボ及びリラグルチド 0.9 mg に対する経口セマグルチド（3、7、14 mg）の治療効果を反映している。

経口セマグルチドの用量反応関係（プラセボ対照）（主要目的）

- 本試験の主要目的は、経口セマグルチド（3、7、14 mg）の用量反応関係を検討することであった。2 つの estimand のいずれでも、26 週及び 52 週において、プラセボと比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg で HbA1c の統計的に有意な低下が認められ、かつその低下は用量依存的であった。

血糖コントロール（副次的目的）

血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果を表 3 に示し、結論を以下に要約する。

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）

- HbA1c のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きく、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。結果はいずれの estimand についても同様であった。

HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。52 週では経口セマグルチドの各群とリラグルチド 0.9 mg 群との間に統計的有意差は認められなかった。結果はいずれの estimand についても同様であった。

その他の血糖コントロールに関連する有効性エンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- ADA（7.0%未満）及びAACE（6.5%以下）のHbA1cの治療目標値を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド3 mg群、7 mg群及び14 mg群で統計的に有意に高く（26週及び52週）、リラグルチド0.9 mg群と比較して経口セマグルチド14 mg群で統計的に有意に高かった（26週及び52週）。

- 低血糖及び体重増加がみられず、かつHbA1c 7.0%未満を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド3 mg群、7 mg群及び14 mg群で統計的に有意に高く（26週及び52週）、リラグルチド0.9 mg群と比較して経口セマグルチド7 mg（52週）及び14 mg（26週及び52週）で統計的に有意に高かった。

- HbA1cの1%以上の低下かつ体重の3%以上の減少を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド3 mg群（52週）、7 mg群（26週）及び14 mg群（26週及び52週）で統計的に有意に高く、リラグルチド0.9 mg群と比較して経口セマグルチド14 mg群で統計的に有意に高かった（26週及び52週）。

- 26週において、プラセボ群と比較して経口セマグルチド3 mg群、7 mg群及び14 mg群では、空腹時血糖値、7点血糖自己測定値の平均及び食後血糖増加量（自己測定）から評価した糖代謝の改善がみられ、このベネフィットは概ね52週まで維持された。3用量の経口セマグルチドとリラグルチド0.9 mgとの間には、概して統計的有意差は認められなかった。

- 全体として、プロインスリン、C-ペプチド、プロインスリン／インスリン比、β細胞機能（HOMA-B）は、26週及び52週のいずれでもプラセボ群と比較して経口セマグルチドの各群で改善がみられたが、空腹時グルカゴン、空腹時インスリン及びインスリン抵抗性（HOMA-IR）は概ね経口セマグルチドの各群とプラセボ群で差は認められなかった。糖代謝に関連するエンドポイントについては、経口セマグルチドの各群とリラグルチド0.9 mg群との比較では、ベースラインからの変化量においてみられた差はわずかであった。

- 追加の糖尿病薬を開始するまでの時間及びレスキュー治療薬を開始するまでの時間は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド3 mg群、7 mg群及び14 mg群で統計的に有意に長かった（プラセボ群と経口セマグルチド3 mg群の糖尿病薬を開始するまでの時間の比較を除く）。経口セマグルチドの各群とリラグルチド0.9 mg群との間に統計的有意差は認められなかった。

表 3：血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果 – 最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Number of subjects	49	49	48	49	48
HbA1c (%) – primary endpoint					
Baseline (mean, (SD)) [1]	8.1 (0.8)	8.3 (1.0)	8.0 (0.9)	8.3 (1.1)	8.3 (0.8)
Hypothetical estimand [2]					
Change at week 26 (%-points)	-1.1	-1.5	-1.7	-0.1	-1.4
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-1.1 [-1.4 ; -0.8]	-1.5 [-1.7 ; -1.2]	-1.7 [-2.0 ; -1.4]		
vs. lira	0.3 [-0.0 ; 0.6]	-0.1 [-0.4 ; 0.2]	-0.3 [-0.6 ; -0.0]		
p-value:					
vs. placebo	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.0799	0.3942	0.0272		
Treatment policy estimand [2]					
Change at week 26 (%-points)	-1.1	-1.6	-1.8	-0.4	-1.4
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-0.8 [-1.1 ; -0.5]	-1.2 [-1.5 ; -0.9]	-1.4 [-1.7 ; -1.1]		
vs. lira	0.2 [-0.1 ; 0.5]	-0.2 [-0.5 ; 0.1]	-0.4 [-0.7 ; -0.1]		
p-value:					
vs. placebo	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.1958	0.1868	0.0077		
HbA1c (%) – supportive secondary endpoint					
Hypothetical estimand [2]					
Change at week 52 (%-points)	-0.9	-1.3	-1.5	0.5	-1.1
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-1.3 [-1.7 ; -0.9]	-1.7 [-2.1 ; -1.3]	-1.9 [-2.3 ; -1.5]		
vs. lira	0.2 [-0.1 ; 0.6]	-0.2 [-0.5 ; 0.2]	-0.4 [-0.8 ; 0.0]		
p-value:					
vs. placebo	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.2288	0.4331	0.0632		
Treatment policy estimand [2]					
Change at week 52 (%-points)	-0.9	-1.4	-1.5	-0.1	-1.2
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-0.8 [-1.2 ; -0.5]	-1.3 [-1.6 ; -1.0]	-1.4 [-1.7 ; -1.0]		
vs. lira	0.3 [-0.1 ; 0.6]	-0.2 [-0.6 ; 0.1]	-0.3 [-0.7 ; 0.1]		
p-value:					
vs. placebo	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.1899	0.1949	0.1005		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Supportive secondary endpoints – hypothetical estimand – week 52					
Subjects(%) HbA1c <7%[1]	50.0	67.4	80.5	11.8	48.8
Odds ratio [95% CI] [2]					
vs. placebo	9.15[2.67 ; 31.39]	25.16[7.12 ; 88.86]	41.11[11.13 ; 151.8]		
vs. lira	0.72[0.29 ; 1.76]	1.97[0.79 ; 4.87]	3.21[1.23 ; 8.41]		
p-value:					
vs. placebo	0.0004	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.4668	0.1439	0.0175		
Subjects(%) HbA1c =<6.5% [1]	28.9	46.5	58.5	2.9	26.8
Odds ratio [95% CI] [2]					
vs. placebo	16.52[1.97 ; 138.1]	47.59[5.77 ; 392.7]	68.65[8.27 ; 569.8]		
vs. lira	0.77[0.28 ; 2.16]	2.23[0.85 ; 5.86]	3.22[1.22 ; 8.50]		
p-value:					
vs. placebo	0.0097	0.0003	<0.0001		
vs. lira	0.6247	0.1035	0.0184		
Subjects(%) HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and without body weight gain [1]					
	31.6	55.8	68.3	11.8	22.0
Odds ratio [95% CI] [2]					
vs. placebo	4.69[1.29 ; 17.12]	19.25[5.28 ; 70.25]	25.47[6.89 ; 94.19]		
vs. lira	0.96[0.33 ; 2.82]	3.95[1.43 ; 10.88]	5.22[1.85 ; 14.77]		
p-value:					
vs. placebo	0.0192	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.9434	0.0079	0.0018		
Subjects(%) HbA1c reduction >=1%-point and weight loss >=3% [1]					
	21.1	16.3	48.8	2.9	4.9
Odds ratio [95% CI] [2]					
vs. placebo	9.39[1.13 ; 78.13]	7.73[0.91 ; 65.64]	33.76[4.29 ; 265.7]		
vs. lira	3.04[0.68 ; 13.56]	2.50[0.55 ; 11.33]	10.93[2.64 ; 45.26]		
p-value:					
vs. placebo	0.0384	0.0611	0.0008		
vs. lira	0.1454	0.2344	0.0010		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Fasting plasma glucose (mmol/L)					
Baseline (mean,(SD)) [1]	9.04 (1.90)	8.93 (1.70)	8.88 (1.97)	9.00 (1.92)	9.68 (1.94)
Change at week 52 [2]	-1.03	-1.63	-2.26	0.46	-1.89
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-1.49[-2.09;-0.89]	-2.09[-2.68 ;-1.50]	-2.72[-3.32 ; -2.12]		
vs. lira	0.86[0.27 ; 1.45]	0.27[-0.32 ; 0.85]	-0.37[-0.96 ; 0.22]		
p-value:					
vs. placebo	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.0046	0.3727	0.2197		
SMPG - mean 7-point profile (mmol/L)					
Baseline (mean (SD)) [1]	10.9 (2.2)	11.0 (2.3)	10.9 (2.1)	11.3 (2.6)	11.3 (1.9)
Change at week 52 [2]	-1.5	-2.2	-3.0	-0.1	-2.1
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-1.3[-2.1 ; -0.5]	-2.1[-2.9 ; -1.3]	-2.8[-3.6 ; -2.0]		
vs. lira	0.7[-0.2 ; 1.5]	-0.1[-0.9 ; 0.7]	-0.8[-1.6 ; -0.1]		
p-value:					
vs. placebo	0.0020	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.1107	0.7731	0.0365		
SMPG - mean postprandial increment over all meals (mmol/L)					
Baseline (mean (SD)) [1]	4.1 (1.8)	3.9 (2.0)	4.7 (2.4)	4.5 (1.7)	3.9 (1.8)
Change at week 52 [2]	-0.5	-1.1	-1.6	0.0	-0.8
ETD[95% CI]					
vs. placebo	-0.5[-1.4 ; 0.3]	-1.1[-2.0 ;-0.3]	-1.6[-2.4 ; -0.8]		
vs. lira	0.3[-0.6 ; 1.1]	-0.3[-1.1 ; 0.5]	-0.8[-1.6 ; 0.0]		
p-value:					
vs. placebo	0.2362	0.0089	0.0002		
vs. lira	0.5103	0.4316	0.0558		
Fasting C-peptide (nmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	0.585 (42.0)	0.589 (34.6)	0.504 (43.2)	0.554 (38.8)	0.621 (45.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	1.13	1.20	1.09	0.98	1.12
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.15[1.03 ; 1.29]	1.22[1.10 ; 1.36]	1.11[0.99 ; 1.24]		
vs. lira	1.01[0.91 ; 1.12]	1.07[0.96 ; 1.19]	0.97[0.87 ; 1.08]		
p-value:					
vs. placebo	0.0135	0.0004	0.0615		
vs. lira	0.8822	0.2071	0.6062		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Fasting insulin (pmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	45 (66.9)	48 (48.9)	34 (57.4)	40 (59.0)	50 (74.0)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	1.08	1.19	1.02	0.92	1.09
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.17[1.00 ; 1.37]	1.29[1.11 ; 1.51]	1.10[0.94 ; 1.29]		
vs. lira	1.00[0.86 ; 1.16]	1.10[0.95 ; 1.27]	0.94[0.80 ; 1.09]		
p-value:					
vs. placebo	0.0504	0.0011	0.2273		
vs. lira	0.9492	0.1995	0.3927		
Fasting pro-insulin (pmol/L)					
Baseline (geom mean (SD)) [1]	16.2 (89.7)	17.4 (68.0)	12.3 (81.8)	15.3 (70.9)	20.7 (86.5)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.86	0.80	0.56	1.02	0.75
ETR[95% CI]					
vs. placebo	0.84[0.68 ; 1.04]	0.78[0.64 ; 0.96]	0.55[0.44 ; 0.67]		
vs. lira	1.15[0.94 ; 1.41]	1.06[0.87 ; 1.30]	0.74[0.61 ; 0.91]		
p-value:					
vs. placebo	0.1128	0.0192	<0.0001		
vs. lira	0.1804	0.5376	0.0047		
Fasting glucagon (pg/mL)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	73 (24.4)	76 (20.9)	70 (25.0)	76 (27.2)	78 (26.1)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.97	0.95	0.91	0.96	0.95
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.00[0.93 ; 1.08]	0.99[0.92 ; 1.07]	0.95[0.88 ; 1.02]		
vs. lira	1.02[0.94 ; 1.09]	1.00[0.93 ; 1.08]	0.96[0.89 ; 1.03]		
p-value:					
vs. placebo	0.9361	0.7849	0.1614		
vs. lira	0.6801	0.9573	0.2615		
Fasting pro-insulin to insulin ratio (%)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	37.4 (52.3)	36.1 (48.6)	36.9 (52.5)	37.9 (54.9)	41.6 (41.3)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.81	0.67	0.57	1.10	0.7
ETR[95% CI]					
vs. placebo	0.74[0.62 ; 0.87]	0.61[0.52 ; 0.71]	0.52[0.43 ; 0.61]		
vs. lira	1.14[0.97 ; 1.34]	0.94[0.80 ; 1.10]	0.80[0.68 ; 0.94]		
p-value:					
vs. placebo	0.0004	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.1239	0.4305	0.0080		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
HOMA-IR (insulin resistance) (%)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	2.5 (71.3)	2.6 (52.5)	1.8 (63.1)	2.2 (62.8)	2.9 (79.0)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.96	0.97	0.75	0.94	0.86
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.02[0.84 ; 1.25]	1.04[0.85 ; 1.26]	0.80[0.66 ; 0.98]		
vs. lira	1.11[0.92 ; 1.35]	1.13[0.93 ; 1.36]	0.87[0.72 ; 1.06]		
p-value:					
vs. placebo	0.8115	0.7242	0.0284		
vs. lira	0.2696	0.2125	0.1638		
HOMA-B (beta-cell function) (%)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	23.7 (77.0)	25.9 (61.6)	18.9 (67.4)	21.5 (69.7)	23.5 (82.7)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	1.33	1.83	1.79	0.90	1.66
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.48[1.26 ; 1.74]	2.03[1.73 ; 2.38]	1.99[1.70 ; 2.34]		
vs. lira	0.80[0.69 ; 0.94]	1.10[0.94 ; 1.28]	1.08[0.92 ; 1.26]		
p-value:					
vs. placebo	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
vs. lira	0.0061	0.2181	0.3305		
Rescue medication - hypothetical estimand					
Subjects initiating treatment (N (%))[1]					
	7 (14.3)	5 (10.2)	4 (8.3)	15 (30.6)	3 (6.3)
Time to initiation (HR [95%CI]) [2]					
vs. placebo	0.34[0.14; 0.86]	0.15[0.05; 0.44]	0.23[0.07; 0.70]		
vs. lira	2.95[0.76;11.46]	1.31[0.31; 5.56]	1.97[0.44; 8.85]		
p-value:					
vs. placebo	0.0219	0.0005	0.0098		
vs. lira	0.1193	0.7147	0.3765		
Additional anti-diabetic medication - treatment policy estimand					
Subjects initiating treatment (N (%)) [1]					
	8 (16.3)	6 (12.2)	4 (8.3)	15 (30.6)	4 (8.3)
Time to initiation (HR [95%CI]) [2]					
vs. placebo	0.63[0.29; 1.40]	0.25[0.10; 0.66]	0.31[0.11; 0.87]		
vs. lira	2.70[0.93; 7.80]	1.07[0.32; 3.54]	1.33[0.38; 4.62]		
p-value:					
vs. placebo	0.2579	0.0052	0.0259		
vs. lira	0.0674	0.9087	0.6498		

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio, ETD: estimated treatment difference, ETR: estimated treatment ratio, CV: coefficient of variation.

体重（副次的目的）

体重に関連するエンドポイントの結果を表 4 に示し、結論を以下に要約する。

体重のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量（kg）（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 体重のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きく（26 週及び 52 週）、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（26 週）及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きかった。結果はいずれの estimand についても同様であった。

体重に関連するその他のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- プラセボ群又はリラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で認められた体重の減少は、体重に関連する有効性のセカンダリーエンドポイント（体重減少率 5%）によって裏付けられた。この目標を達成するオッズは、26 週及び 52 週のいずれでもプラセボ群又はリラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
- BMI の低下量の平均はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きく（26 週及び 52 週）、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（26 週）及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きかった。
- 体重のベースラインから 52 週までの減少率（%）は、プラセボ群又はリラグルチド 0.9 mg 群（26 週及び 52 週）と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。
- ウエスト周囲径はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群（52 週）で統計的に有意に減少し、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（52 週）及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に減少した。

表 4：体重に関連するエンドポイントの結果 – 最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Number of subjects	49	49	48	49	48
Body weight (kg)					
Baseline (mean, (SD)) [1]	71.4 (14.3)	71.3 (10.8)	68.0 (13.0)	70.3 (12.4)	74.7 (15.4)
Hypothetical estimand [2]					
Change at week 26 (kg)	-0.5	-1.0	-2.4	-1.2	-0.0
ETD[95% CI]					
vs. placebo	0.7 [-0.1 ; 1.6]	0.2 [-0.6 ; 1.1]	-1.2 [-2.0 ; -0.3]		
vs. lira	-0.4 [-1.3 ; 0.4]	-0.9 [-1.8 ; -0.1]	-2.3 [-3.2 ; -1.5]		
p-value:					
vs. placebo	0.0970	0.6090	0.0073		
vs. lira	0.3233	0.0312	<0.0001		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Treatment policy estimand [2]					
Change at week 26 (kg)	-0.6	-1.1	-2.4	-1.1	-0.0
ETD[95% CI]					
vs. placebo	0.6 [-0.3 ; 1.5]	0.0 [-0.8 ; 0.9]	-1.2 [-2.1 ; -0.4]		
vs. lira	-0.5 [-1.5 ; 0.4]	-1.1 [-2.0 ; -0.2]	-2.3 [-3.2 ; -1.4]		
p-value:					
vs. placebo	0.2291	0.9481	0.0060		
vs. lira	0.2434	0.0190	<0.0001		
Hypothetical estimand [2]					
Change at week 52 (kg)	-0.0	-0.6	-2.8	-1.0	0.4
ETD[95% CI]					
vs. placebo	1.0 [-0.1 ; 2.1]	0.4 [-0.7 ; 1.5]	-1.8 [-2.9 ; -0.7]		
vs. lira	-0.4 [-1.5 ; 0.7]	-1.0 [-2.1 ; 0.1]	-3.2 [-4.2 ; -2.1]		
p-value:					
vs. placebo	0.0818	0.4685	0.0019		
vs. lira	0.4636	0.0702	<0.0001		
Treatment policy estimand [2]					
Change at week 52 (kg)	-0.3	-0.8	-2.6	-0.6	0.0
ETD[95% CI]					
vs. placebo	0.3 [-0.8 ; 1.4]	-0.2 [-1.3 ; 0.9]	-2.0 [-3.1 ; -0.9]		
vs. lira	-0.3 [-1.5 ; 0.8]	-0.9 [-2.0 ; 0.3]	-2.7 [-3.8 ; -1.5]		
p-value:					
vs. placebo	0.5918	0.7021	0.0003		
vs. lira	0.5636	0.1401	<0.0001		
Other secondary endpoints - hypothetical estimand - week 52					
Subjects (%) achieving body weight reduction >=5% [1]					
	2.6	11.6	41.5	5.9	4.9
Odds ratio [95% CI] [2]					
vs. placebo	0.51[0.07 ; 3.85]	1.59[0.34 ; 7.38]	7.77[1.96 ; 30.73]		
vs. lira	0.54[0.07 ; 4.07]	1.70[0.37 ; 7.79]	8.27[2.08 ; 32.86]		
p-value:					
vs. placebo	0.5149	0.5526	0.0035		
vs. lira	0.5539	0.4977	0.0027		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Body weight (% change)					
Change at week 52 [2]	-0.1	-0.9	-4.1	-1.4	0.4
ETD[95% CI]					
vs. placebo	1.3[-0.3 ; 2.9]	0.5[-1.1 ; 2.1]	-2.8[-4.3 ; -1.2]		
vs. lira	-0.5[-2.0 ; 1.1]	-1.3[-2.8 ; 0.2]	-4.5[-6.1 ; -3.0]		
p-value:					
vs. placebo	0.1056	0.5451	0.0007		
vs. lira	0.5442	0.0935	<0.0001		
Body mass index (kg/m2)					
Baseline (mean (SD)) [1]	26.5 (4.6)	26.3 (3.5)	24.7 (4.1)	25.1 (3.9)	26.9 (4.8)
Change at week 52 [2]	-0.0	-0.2	-1.0	-0.4	0.1
ETD[95% CI]					
vs. placebo	0.3[-0.1 ; 0.8]	0.1[-0.3 ; 0.5]	-0.7[-1.1 ; -0.3]		
vs. lira	-0.1[-0.5 ; 0.3]	-0.4[-0.8 ; 0.0]	-1.2[-1.6 ; -0.8]		
p-value:					
vs. placebo	0.0941	0.5089	0.0014		
vs. lira	0.4724	0.0719	<0.0001		
Waist circumference (cm)					
Baseline (mean (SD)) [1]	91.3 (10.6)	91.9 (8.0)	87.2 (10.6)	88.9 (10.4)	92.7 (11.4)
Change at week 52 [2]	0.1	-0.7	-2.8	-0.8	1.0
ETD[95% CI]					
vs. placebo	0.9[-0.7 ; 2.6]	0.1[-1.6 ; 1.7]	-2.0[-3.7 ; -0.4]		
vs. lira	-0.8[-2.5 ; 0.8]	-1.7[-3.3 ; -0.1]	-3.8[-5.4 ; -2.2]		
p-value:					
vs. placebo	0.2747	0.9314	0.0172		
vs. lira	0.3089	0.0362	<0.0001		

[1]: observed values; [2]: estimated values; %: proportion of subjects, ETD: estimated treatment difference.

その他の有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

その他の有効性の補足的エンドポイントの結果を表 5 に示し、結論を以下に要約する。

- 空腹時脂質プロファイルについては、ベースラインから 26 週及び 52 週までにプラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 m 群で LDL コレステロールの改善がみられ、経口セマグルチド 14 mg 群で総コレステロールの改善がみられた。全体として、空腹時脂質プロファイルには 26 週及び 52 週において経口セマグルチドの各群とリラグルチド 0.9 mg 群との間に統計的有意差は認められなかった。

表 5：空腹時血中脂質に関する結果 – 最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
Other endpoints - hypothetical estimand					
Fasting blood lipids - week 52					
Total cholesterol (mmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	5.42 (16.9)	5.27 (12.8)	5.37 (16.9)	5.04 (15.9)	5.34 (16.9
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.99	0.96	0.93	1.00	0.95
ETR[95% CI]					
vs. placebo	0.99[0.94 ; 1.04]	0.96[0.92 ; 1.01]	0.93[0.89 ; 0.98]		
vs. lira	1.05[1.00 ; 1.10]	1.01[0.97 ; 1.06]	0.99[0.94 ; 1.03]		
p-value:					
vs. placebo	0.7604	0.1107	0.0071		
vs. lira	0.0586	0.5443	0.5495		
LDL cholesterol (mmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	3.24 (25.4)	3.05 (23.3)	3.30 (22.9)	2.94 (21.2)	3.20 (23.4)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.99	0.96	0.93	1.04	0.94
ETR[95% CI]					
vs. placebo	0.95[0.89 ; 1.03]	0.92[0.86 ; 0.99]	0.89[0.83 ; 0.96]		
vs. lira	1.05[0.98 ; 1.13]	1.02[0.95 ; 1.09]	0.98[0.92 ; 1.05]		
p-value:					
vs. placebo	0.2165	0.0244	0.0020		
vs. lira	0.1565	0.6671	0.5854		
HDL cholesterol (mmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	1.34 (25.9)	1.33 (21.4)	1.42 (22.1)	1.37 (26.9)	1.36 (24.0)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	1.04	1.01	1.00	1.03	0.99
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.01[0.95 ; 1.06]	0.97[0.92 ; 1.03]	0.97[0.92 ; 1.02]		
vs. lira	1.05[1.00 ; 1.11]	1.02[0.97 ; 1.07]	1.01[0.96 ; 1.07]		
p-value:					
vs. placebo	0.8493	0.3068	0.2063		
vs. lira	0.0520	0.4648	0.6434		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Lira 0.9 mg
VLDL cholesterol (mmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	0.70 (49.2)	0.72 (51.8)	0.57 (40.9)	0.59 (54.9)	0.64 (50.9)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.88	0.90	0.82	0.79	0.88
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.12[0.97 ; 1.30]	1.14[0.99 ; 1.32]	1.04[0.90 ; 1.21]		
vs. lira	1.01[0.88 ; 1.16]	1.03[0.89 ; 1.18]	0.94[0.81 ; 1.08]		
p-value:					
vs. placebo	0.1250	0.0758	0.5641		
vs. lira	0.8944	0.7162	0.3733		
Triglycerides (mmol/L)					
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	1.55 (49.1)	1.60 (52.8)	1.27 (41.0)	1.32 (54.3)	1.43 (51.5)
Ratio to baseline at week 52 [2]					
	0.88	0.90	0.82	0.79	0.87
ETR[95% CI]					
vs. placebo	1.12[0.97 ; 1.30]	1.15[0.99 ; 1.33]	1.04[0.90 ; 1.21]		
vs. lira	1.01[0.88 ; 1.17]	1.03[0.90 ; 1.19]	0.94[0.82 ; 1.08]		
p-value:					
vs. placebo	0.1266	0.0687	0.5544		
vs. lira	0.8699	0.6523	0.4029		

[1]: observed values; [2]: estimated values; ETR: estimated treatment ratios; CV: coefficient of variation

患者報告アウトカム

- SF-36v2（アキュート版）（治療方針 estimand）
  全体として、26 週の経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群とプラセボ群とのスコアの変化の差に、統計的有意差は認められなかった。26 週の「日常役割機能（身体）」、「全体的健康感」及び「活力」については、経口セマグルチド 3 mg 群と比較してリラグルチド 0.9 mg 群でスコアの変化が大きかった（リラグルチド 0.9 mg 群で好ましい結果）。26 週の「心の健康」及び「精神的側面の QOL サマリースコア」については、経口セマグルチド 3 mg 群及び 14 mg 群と比較してリラグルチド 0.9 mg 群で変化が大きかった（リラグルチド 0.9 mg 群で好ましい結果）。しかしながら、その差は 52 週までは維持されなかった。
- DTR-QoL（仮想 estimand）
  総スコアの変化は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群（52 週）、7 mg 群及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きかった（経口セマグルチドで好ましい結果）。この総スコアの差は、「治療への不安と不満」スコアの変化量はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群（52 週）、7 mg 群及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きく、「治療満足度」スコアの変化量はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きい（経口セマグルチドで好ましい結果）という結果によるものであった。全体として、26 週及び 52 週の経口セマグルチドの各群とリラグルチド 0.9 mg 群のスコアの変化の差に統計的有意差は認められなかった。

安全性の結果

この 52 週間の単独療法試験では、日本人 2 型糖尿病患者において、経口セマグルチド（3 mg、7 mg、14 mg）の 1 日 1 回投与はプラセボの 1 日 1 回投与又はリラグルチド 0.9 mg の 1 日 1 回投与と比較して、安全に問題は認められず、良好な忍容性を示した。経口セマグルチド及びリラグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

安全性の評価では、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

有害事象（注目すべき安全性領域を含む）

有害事象（規定した注目すべき安全性領域を含む）の要約を表 6 に示す。

- 有害事象を報告した被験者の割合は、経口セマグルチド（3、7、14 mg）の各群では同様であり、経口セマグルチドの各群と比較してプラセボ群でやや多く、リラグルチド 0.9 mg 群でやや少なかった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象を報告した被験者の割合は低く、重篤な有害事象は経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及びプラセボ群で報告された。
- 本試験では死亡例はみられなかった。
- 治験薬投与の早期中止に至った事象は 4 件認められ、うち 3 件は胃腸障害であった。この事象は経口セマグルチドを投与した 4 例で認められ、内訳は 3 mg 群の 1 例、7 mg 群の 1 例、14 mg 群の 2 例であった。
- 胃腸障害の有害事象を報告した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド（3、7、14 mg）の各群及びリラグルチド 0.9 mg 群で多かった。この差は主に経口セマグルチド（3、7、14 mg）の各群及びリラグルチド 0.9 mg 群で便秘、悪心及び下痢の発現が多かったことによるものであった。胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。
- 肝障害に関連する有害事象を報告した被験者の割合は、経口セマグルチド 14 mg 群及びプラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及びリラグルチド 0.9 mg 群で高かった。経口セマグルチド 3 mg 群で重篤な有害事象として報告された非アルコール性脂肪性肝炎（1 件）以外はいずれも非重篤であり、軽度又は中等度であった。治験薬投与の早期中止に至った事象は認められなかった。
- これ以外の注目すべき安全性領域については、事象を報告した被験者の割合は低く、投与群間で同様であった。

表 6：有害事象（注目すべき安全性領域を含む） – 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo				Liraglutide 0.9 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				49				48				49				48			
Exposure time (years) - OT	50				53				50				54				51			
Observation time (years) - IT	51				54				51				54				52			
Overview of adverse events																				
Total number of events - OT	37	(75.5)	119	236	37	(75.5)	111	210	34	(70.8)	96	191	39	(79.6)	106	198	32	(66.7)	116	229
Serious adverse events - OT	2	(4.1)	2	4	3	(6.1)	3	6	0				3	(6.1)	5	9	0			
Non-serious adverse events - OT	37	(75.5)	117	232	37	(75.5)	108	205	34	(70.8)	96	191	39	(79.6)	101	188	32	(66.7)	116	229
Severe - OT	1	(2.0)	1	2	2	(4.1)	2	4	0				0				0			
Probable related [1] - OT	3	(6.1)	3	6	7	(14.3)	9	17	5	(10.4)	8	16	0				8	(16.7)	14	28
Fatal - IT	0				0				0				0				0			
Drug withdrawn - OT	1	(2.0)	1	2	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	0				0			

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo				Liraglutide 0.9 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Safety focus areas [2]																				
Gastrointestinal disorders - OT	17	(34.7)	32	63	18	(36.7)	38	72	16	(33.3)	20	40	10	(20.4)	11	21	18	(37.5)	29	57
Renal disorders - OT	0				0				0				0				0			
Hepatic disorders - OT	5	(10.2)	6	12	4	(8.2)	6	11	1	(2.1)	1	2	2	(4.1)	3	6	5	(10.4)	6	12
Gallbladder-related dis. - OT	1	(2.0)	2	4	0				0				1	(2.0)	1	2	0			
Pancreatitis - OT	0				0				0				0				0			
Cardiovascular disorders - IT	0				1	(2.0)	1	2	0				2	(4.1)	2	4	1	(2.1)	1	2
Neoplasms - IT	2	(4.1)	2	4	3	(6.1)	3	6	3	(6.3)	4	8	2	(4.1)	2	4	3	(6.3)	3	6
Malignant neoplasms - IT	1	(2.0)	1	2	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.0)	1	2	0			
Diabetic retinopathy [3] - IT	0				1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	2	(4.1)	4	7	0			
Lactic acidosis - OT	0				0				0				0				0			
Immunogenicity - OT	1	(2.0)	1	2	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4
Rare events - IT	1	(2.0)	1	2	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
Overdose - OT	0				1	(2.0)	1	2	0				0				0			
Medication errors - OT	0				1	(2.0)	1	2	0				0				0			
Abuse and misuse - OT	0				0				0				0				0			
Susp. trans. infec. agent - OT	0				0				0				0				0			

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events;
[3]: diabetic retinopathy and related complications; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event;
E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment
(= treatment emergent); IT: in-trial; dis.: disorders; Susp. trans. infec. agent: suspected transmission of infectious agent.

低血糖

- 本試験では、13 例において低血糖（ADA の定義）が 17 件報告され、各群で 1～5 件の低血糖が報告された（表 7）。重大な低血糖に分類されたものはなかった。
- この 17 件の低血糖のうち、リラグルチド 0.9 mg 群の 2 例で認められた 2 件は、ノボ ノルディスク社の定義による重大な又は血糖値確定症候性低血糖に分類された。

表 7：低血糖 – on-treatment – 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo				Liraglutide 0.9 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				49				48				49				48			
Exposure time (years)	50				53				50				54				51			
Severe or BG-confirmed symp.	0				0				0				0				2	(4.2)	2	4
ADA classification	1	(2.0)	1	2	3	(6.1)	3	6	2	(4.2)	5	10	2	(4.1)	3	6	5	(10.4)	5	10
Severe	0				0				0				0				0			

BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode; E: number of episodes; R: episodes per 100 years of exposure; ADA: American Diabetes Association; symp.: symptomatic.

臨床検査項目の評価

- 経口セマグルチド（3、7、14 mg）、プラセボ及びリラグルチド 0.9 mg の投与により、アミラーゼ及びリパーゼの平均値が増加した（表 8）。
- アミラーゼの増加はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きく、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。
- リパーゼの増加はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きく、経口セマグルチド 3 mg 群と比較してリラグルチド 0.9 mg 群で統計的に有意に大きかった。

その他の臨床検査項目に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 8：アミラーゼ及びリパーゼ – 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Liraglutide 0.9 mg
Amylase (U/L) - OT					
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	52 (28.3)	54 (32.1)	56 (31.5)	52 (31.8)	50 (33.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.06	1.10	1.14	1.02	1.05
Estimated treatment ratio at week 52 (95% CI)					
Oral sema 3 mg / Placebo	1.05 [0.98 ; 1.12], p-value: 0.1720				
Oral sema 7 mg / Placebo	1.09 [1.02 ; 1.16], p-value: 0.0160				
Oral sema 14 mg / Placebo	1.12 [1.05 ; 1.20], p-value: 0.0011				
Oral sema 3 mg / Lira 0.9 mg	1.01 [0.94 ; 1.08], p-value: 0.7938				
Oral sema 7 mg / Lira 0.9 mg	1.05 [0.98 ; 1.12], p-value: 0.2020				
Oral sema 14 mg / Lira 0.9 mg	1.08 [1.01 ; 1.16], p-value: 0.0330				
Lipase (U/L) - OT					
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	24 (51.0)	24 (55.9)	22 (52.9)	21 (73.6)	21 (65.3)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.33	1.44	1.48	1.01	1.57
Estimated treatment ratio at week 52 (95% CI)					
Oral sema 3 mg / Placebo	1.32 [1.13 ; 1.54], p-value: 0.0005				
Oral sema 7 mg / Placebo	1.42 [1.22 ; 1.66], p-value: <0.0001				
Oral sema 14 mg / Placebo	1.47 [1.26 ; 1.71], p-value: <0.0001				
Oral sema 3 mg / Lira 0.9 mg	0.85 [0.72 ; 0.99], p-value: 0.0393				
Oral sema 7 mg / Lira 0.9 mg	0.92 [0.78 ; 1.07], p-value: 0.2661				
Oral sema 14 mg / Lira 0.9 mg	0.94 [0.81 ; 1.10], p-value: 0.4669				

[1]: observed values; [2) estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and strata as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis. CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 1

抗セマグルチド抗体

本試験では、1 時点において 2 例（経口セマグルチド 7 mg 群の 1 例及び 14 mg 群の 1 例）で低力価の抗セマグルチド抗体が発現した。経口セマグルチド 7 mg 群の被験者では、内因性 GLP-1 との交叉反応は認められず、*in vitro* でのセマグルチドに対する中和作用も認められなかったが、経口セマグルチド 14 mg 群の被験者では、内因性 GLP-1 との交叉反応は認められたが、*in vitro* でのセマグルチド及び内因性 GLP-1 に対する中和作用は認められなかった。

バイタルサイン

経口セマグルチド（3、7、14 mg）、プラセボ及びリラグルチド 0.9 mg の投与により血圧及び脈拍数がわずかに変化した（表 9）。52 週の血圧の変化には経口セマグルチドの各群とプラセボ群及び経口セマグルチドの各群とリラグルチド 0.9 mg 群の間で統計的有意差は認められなかった。52 週の脈拍数の増加はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 3 mg 群とプラセボ群及び経口セマグルチド（3、7、14 mg）の各群とリラグルチド 0.9 mg 群の間で統計的有意差は認められなかった。

表 9：血圧及び脈拍数 – 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo	Liraglutide 0.9 mg
Systolic blood pressure (mmHg) - OT					
Baseline (Mean (SD)) [1]	127 (14)	129 (12)	127 (13)	128 (13)	128 (13)
Change at week 52 [2]	-1	-1	-2	-3	1
Estimated treatment difference at week 52 (95% CI)					
Oral sema 3 mg - Placebo	2 [-2 ; 6], p value: 0.3048				
Oral sema 7 mg - Placebo	2 [-2 ; 6], p value: 0.2838				
Oral sema 14 mg - Placebo	1 [-3 ; 5], p value: 0.5570				
Oral sema 3 mg - Lira 0.9 mg	-1 [-6 ; 3], p value: 0.5078				
Oral sema 7 mg - Lira 0.9 mg	-1 [-6 ; 3], p value: 0.5212				
Oral sema 14 mg - Lira 0.9 mg	-2 [-7 ; 2], p value: 0.2756				
Diastolic blood pressure (mmHg) - OT					
Baseline (Mean (SD)) [1]	76 (8)	80 (10)	76 (9)	78 (12)	81 (11)
Change at week 52 [2]	-1	0	-1	-2	1
Estimated treatment difference at week 52 (95% CI)					
Oral sema 3 mg - Placebo	1 [-2 ; 4], p value: 0.4869				
Oral sema 7 mg - Placebo	2 [-1 ; 5], p value: 0.1716				
Oral sema 14 mg - Placebo	1 [-2 ; 4], p value: 0.4851				
Oral sema 3 mg - Lira 0.9 mg	-2 [-5 ; 1], p value: 0.1998				
Oral sema 7 mg - Lira 0.9 mg	-1 [-4 ; 2], p value: 0.5087				
Oral sema 14 mg - Lira 0.9 mg	-2 [-5 ; 1], p value: 0.2007				
Pulse rate (beats/min) - OT					
Baseline (Mean (SD)) [1]	71 (10)	74 (10)	72 (11)	71 (10)	75 (10)
Change at week 52 [2]	1	3	4	-0	3
Estimated treatment difference at week 52 (95% CI)					
Oral sema 3 mg - Placebo	1 [-2 ; 4], p value: 0.6487				
Oral sema 7 mg - Placebo	3 [0 ; 6], p value: 0.0384				
Oral sema 14 mg - Placebo	4 [1 ; 7], p value: 0.0055				
Oral sema 3 mg - Lira 0.9 mg	-3 [-6 ; 0], p value: 0.0791				
Oral sema 7 mg - Lira 0.9 mg	-0 [-3 ; 3], p value: 0.8264				
Oral sema 14 mg - Lira 0.9 mg	1 [-2 ; 4], p value: 0.6112				

[1]: observed values; [2) estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and strata as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. CI: confidence interval; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0; SD: standard deviation.

心電図、眼の検査及び身体所見

心電図の結果には経口セマグルチド（3、7、14 mg）の各群、プラセボ群及びリラグルチド 0.9 mg 群で差はみられなかった。

「異常、臨床的に問題あり」と判定された眼の検査の結果、又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）を有する被験者の割合は低く、投与群間で差はみられなかった。

「異常、臨床的に問題あり」と判定された身体所見又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）を有する被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で差はみられなかった。

結論： 国内第 2/3 相単独療法の本試験では、2 型糖尿病患者において経口セマグルチドの投与により HbA1c に用量依存的な低下がみられ、その低下は、26 週及び 52 週ではプラセボ群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きく、26 週ではリラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。体重の減少量はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きく、リラグルチド 0.9 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（26 週）及び 14 mg 群（26 週及び 52 週）で統計的に有意に大きかった。 この 52 週間の試験では、経口セマグルチド 3 mg、7 mg 及び 14 mg はプラセボ及びリラグルチド 0.9 mg と比較して安全性に問題は認められず、良好な忍容性を示した。安全性及び忍容性プロファイルはリラグルチド 0.9 mg を含む他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.25.2 有害事象

表2.7.6.25.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			49			48			48			49		
Exposure time (years)	50			53			50			51			54		
Events	37 (75.5)	119	236	37 (75.5)	111	210	34 (70.8)	96	191	32 (66.7)	116	229	39 (79.6)	106	198
胃腸障害	17 (34.7)	32	63	18 (36.7)	38	72	16 (33.3)	20	40	18 (37.5)	29	57	10 (20.4)	11	21
便秘	5 (10.2)	5	10	6 (12.2)	9	17	6 (12.5)	6	12	9 (18.8)	11	22	3 (6.1)	3	6
悪心	2 (4.1)	2	4	5 (10.2)	6	11	4 (8.3)	4	8	0			1 (2.0)	1	2
下痢	4 (8.2)	8	16	1 (2.0)	2	4	3 (6.3)	3	6	2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
胃食道逆流性疾患	4 (8.2)	4	8	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
痔核	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			0		
消化不良	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
上腹部痛	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
大腸ポリープ	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
腹部不快感	1 (2.0)	1	2	3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
齲歯	1 (2.0)	2	4	3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	0			2 (4.1)	2	4
おくび	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
アフタ性潰瘍	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
メレナ	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
異常便	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
胃炎	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
胃酸過多	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
胃腸障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
口内炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
歯周病	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
出血性胃潰瘍	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
食道炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腸炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
軟便	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
腹痛	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	3	6	0		
腹部膨満	2 (4.1)	2	4	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	1	2	0		
慢性胃炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
嘔吐	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	3	6	0			2 (4.2)	2	4	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
臍ヘルニア	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
感染症および寄生虫症	18 (36.7)	32	63	13 (26.5)	23	44	16 (33.3)	33	66	18 (37.5)	30	59	20 (40.8)	37	69
上咽頭炎	10 (20.4)	12	24	8 (16.3)	12	23	9 (18.8)	19	38	14 (29.2)	21	41	14 (28.6)	24	45
歯肉炎	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	2	4	0			1 (2.0)	1	2
副鼻腔炎	0			0			2 (4.2)	2	4	0			0		
インフルエンザ	3 (6.1)	3	6	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	2 (4.1)	2	4
胃腸炎	2 (4.1)	2	4	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	2 (4.1)	2	4
陰茎感染	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
気管支炎	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
急性副鼻腔炎	0			0			1 (2.1)	2	4	0			0		
結膜炎	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
足部白癬	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
麦粒腫	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
膀胱炎	2 (4.1)	3	6	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	3	6	2 (4.1)	3	6
ヘリコバクター感染	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
咽頭炎	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0		
外耳炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
股部白癬	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
喉頭蓋炎	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
細菌性中耳炎	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
歯周炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
歯髄炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
上気道感染	3 (6.1)	3	6	3 (6.1)	3	6	0			0			1 (2.0)	1	2
帯状疱疹	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
単純ヘルペス	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
中耳炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
肺炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
毛包炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
代謝および栄養障害	0			0			7 (14.6)	7	14	4 (8.3)	6	12	0		
食欲減退	0			0			6 (12.5)	6	12	3 (6.3)	5	10	0		
糖尿病	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
２型糖尿病	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	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 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	5 (10.4)	6	12	5 (10.4)	6	12	2 (4.1)	3	6
悪寒	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
倦怠感	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
口渇	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
発熱	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	2	4
無力症	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
疼痛	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
ワクチン接種部位反応	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
異常感	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
注射部位硬結	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
注射部位反応	0			0			0			2 (4.2)	2	4	0		
末梢性浮腫	0			0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
眼障害	3 (6.1)	3	6	4 (8.2)	4	8	5 (10.4)	5	10	2 (4.2)	3	6	8 (16.3)	11	21
緑内障	0			0			2 (4.2)	2	4	1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
黄斑変性	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
眼乾燥	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
視神経乳頭陥凹	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
黄斑症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
黄斑浮腫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
眼瞼下垂	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
結膜出血	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
糖尿病網膜症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
白内障	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	1	2	3 (6.1)	3	6
病的近視	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
網膜ドルーゼン	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
網膜静脈閉塞	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
網膜裂孔	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	10 (20.4)	13	26	8 (16.3)	8	15	4 (8.3)	4	8	9 (18.8)	12	24	11 (22.4)	13	24
背部痛	2 (4.1)	2	4	0			3 (6.3)	3	6	3 (6.3)	3	6	3 (6.1)	3	6
筋骨格痛	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
外骨腫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
滑液嚢腫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
関節炎	0			0			0			2 (4.2)	2	4	0		
関節周囲炎	5 (10.2)	5	10	0			0			1 (2.1)	1	2	2 (4.1)	2	4
関節痛	0			1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	3	6	1 (2.0)	1	2
筋骨格硬直	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋肉痛	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋痙縮	0			2 (4.1)	2	4	0			0			0		
頚部痛	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
骨粗鬆症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
四肢痛	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
脊椎すべり症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
変形性関節症	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	1	2	0		
変形性脊椎症	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
腱鞘炎	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
皮膚および皮下組織障害	3 (6.1)	3	6	3 (6.1)	3	6	3 (6.3)	3	6	5 (10.4)	5	10	1 (2.0)	1	2
接触皮膚炎	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
皮脂欠乏性湿疹	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
皮膚乾燥	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
そう痒症	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
紅斑	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
湿疹	0			0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
注射痕	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
爪変色	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
老人性そう痒症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
臨床検査	6 (12.2)	8	16	5 (10.2)	7	13	3 (6.3)	5	10	6 (12.5)	8	16	1 (2.0)	1	2
リパーゼ増加	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	2 (4.2)	3	6	1 (2.1)	2	4	1 (2.0)	1	2
アミラーゼ増加	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
体重減少	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	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	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	2	4	0		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			0			0		
血中トリグリセリド増加	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
血中乳酸脱水素酵素増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
好酸球数増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
糸球体濾過率減少	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
白血球数増加	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.2)	6	12	6 (12.2)	6	11	2 (4.2)	3	6	2 (4.2)	4	8	6 (12.2)	6	11
上気道の炎症	4 (8.2)	5	10	3 (6.1)	3	6	2 (4.2)	3	6	2 (4.2)	4	8	3 (6.1)	3	6
咳嗽	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
嚢胞性肺疾患	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
肺腫瘤	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
鼻出血	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
鼻漏	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
慢性気管支炎	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
喘息	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
肝胆道系障害	3 (6.1)	6	12	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	3	6	3 (6.3)	3	6	2 (4.1)	3	6
肝嚢胞	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
脂肪肝	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
胆嚢ポリープ	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
過形成性胆嚢症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
肝機能異常	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
高ビリルビン血症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
胆石症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血管障害	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			2 (4.1)	2	4
高血圧	0			0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
動脈硬化症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
動脈出血	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
傷害、中毒および処置合併症	6 (12.2)	6	12	5 (10.2)	6	11	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	5 (10.2)	9	17
節足動物刺傷	0			0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
過量投与	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
鎖骨骨折	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
挫傷	2 (4.1)	2	4	2 (4.1)	3	6	0			0			2 (4.1)	2	4
擦過傷	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
処置による疼痛	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
上肢骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
上顆炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
節足動物咬傷	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
転倒	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
熱射病	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
熱傷	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
肋骨骨折	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
橈骨骨折	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腱断裂	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
靭帯損傷	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
靭帯捻挫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
腎および尿路障害	0			3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	3	6	0		
出血性膀胱炎	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
血尿	0			0			0			1 (2.1)	2	4	0		
腎結石症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腎嚢胞	0			1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0		
尿管結石症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			0			1 (2.1)	2	4	0			1 (2.0)	1	2
陰部そう痒症	0			0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
腟びらん	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
精神障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	2	4	1 (2.1)	1	2	0			0		
神経過敏	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
中期不眠症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
不安障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
不眠症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			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 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
皮膚乳頭腫	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
胃癌	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
子宮内膜腺癌	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
子宮平滑筋腫	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
乳頭様甲状腺癌	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
外科および内科処置	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
抜歯	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
貧血	0			1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
耳および迷路障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
耳鳴	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
心臓障害	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	2	4	0		
狭心症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
心房細動	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
僧帽弁閉鎖不全症	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
動悸	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
神経系障害	4 (8.2)	4	8	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	2	4	2 (4.1)	2	4
感覚障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
緊張性頭痛	2 (4.1)	2	4	0			0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
傾眠	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
頚動脈狭窄	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
頭痛	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
浮動性めまい	0			0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
免疫系障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
季節性アレルギー	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.25.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			49			48			48			49		
Exposure time (years)	50			53			50			51			54		
Events	2 (4.1)	2	4	3 (6.1)	3	6	0			0			3 (6.1)	5	9
胃腸障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
メレナ	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
出血性胃潰瘍	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
肝胆道系障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
眼障害	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
白内障	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
筋骨格系および結合組織障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			0			0			0			1 (2.0)	2	4
鎖骨骨折	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
転倒	0			0			0			0			1 (2.0)	1	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）	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
胃癌	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
子宮内膜腺癌	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
乳頭様甲状腺癌	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.25.2-3　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			49			48			48			49		
Exposure time (years)	50			53			50			51			54		
Events	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	2 (4.2)	2	4	0			0		
胃腸障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			0		
腹部不快感	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
胃腸障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
下痢	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
倦怠感	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.25.2-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Lira 0.9 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				49				48				48				49			
Exposure time (years)	50				53				50				51				54			
Events	17	(34.7)	31	61	13	(26.5)	31	59	17	(35.4)	30	60	18	(37.5)	34	67	7	(14.3)	10	19
胃腸障害	13	(26.5)	24	48	12	(24.5)	28	53	12	(25.0)	15	30	14	(29.2)	20	39	3	(6.1)	4	7
便秘	4	(8.2)	4	8	6	(12.2)	9	17	5	(10.4)	5	10	9	(18.8)	11	22	3	(6.1)	3	6
悪心	2	(4.1)	2	4	5	(10.2)	6	11	3	(6.3)	3	6	0				1	(2.0)	1	2
下痢	4	(8.2)	8	16	1	(2.0)	2	4	3	(6.3)	3	6	1	(2.1)	1	2	0			
胃食道逆流性疾患	2	(4.1)	2	4	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
消化不良	0				1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
上腹部痛	1	(2.0)	1	2	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				0			
腹部不快感	1	(2.0)	1	2	2	(4.1)	2	4	1	(2.1)	1	2	2	(4.2)	2	4	0			
おくび	0				0				0				1	(2.1)	1	2	0			
異常便	1	(2.0)	1	2	0				0				0				0			
胃炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0				0			
胃酸過多	0				1	(2.0)	1	2	0				0				0			
胃腸障害	0				1	(2.0)	1	2	0				0				0			
軟便	0				0				0				1	(2.1)	1	2	0			
腹痛	1	(2.0)	1	2	0				0				0				0			
腹部膨満	2	(4.1)	2	4	2	(4.1)	2	4	0				1	(2.1)	1	2	0			
嘔吐	1	(2.0)	1	2	2	(4.1)	3	6	0				1	(2.1)	1	2	0			
代謝および栄養障害	0				0				6	(12.5)	6	12	3	(6.3)	5	10	0			
食欲減退	0				0				6	(12.5)	6	12	3	(6.3)	5	10	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.0)	1	2	0				2	(4.2)	2	4	3	(6.3)	4	8	0			
倦怠感	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
口渇	0				0				1	(2.1)	1	2	0				0			
異常感	0				0				0				1	(2.1)	1	2	0			
注射部位硬結	0				0				0				1	(2.1)	1	2	0			
注射部位反応	0				0				0				2	(4.2)	2	4	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
臨床検査	2 (4.1)	2	4	0			2 (4.2)	4	8	3 (6.3)	3	6	0		
アミラーゼ増加	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
リパーゼ増加	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	2	4	0			0		
体重減少	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
血中乳酸脱水素酵素増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
糸球体濾過率減少	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
生殖系および乳房障害	0			0			1 (2.1)	2	4	0			0		
陰部そう痒症	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
膣びらん	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
精神障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
神経過敏	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
胃腸炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
肝胆道系障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0			2 (4.1)	2	4
肝機能異常	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
高ビリルビン血症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
胆石症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
眼障害	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
糖尿病網膜症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
血液およびリンパ系障害	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
貧血	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
神経系障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
傾眠	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
頭痛	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
浮動性めまい	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	0			1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
湿疹	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
注射痕	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
蕁麻疹	0			1 (2.0)	1	2	0			0			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 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
子宮内膜腺癌	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
乳頭様甲状腺癌	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.25.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			49			48			48			49		
Exposure time (years)	50			53			50			51			54		
Events	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			0			0		
胃腸障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
メレナ	0			1 (2.0)	1	2	0			0			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 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
子宮内膜腺癌	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
乳頭様甲状腺癌	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.25.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			49			48			48			49		
Exposure time (years)	50			53			50			51			54		
Events	3 (6.1)	5	10	5 (10.2)	5	9	4 (8.3)	4	8	2 (4.2)	4	8	8 (16.3)	13	24
胃腸障害	2 (4.1)	2	4	3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	0			2 (4.1)	2	4
便秘	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
胃腸障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
下痢	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
出血性胃潰瘍	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
食道炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腹部不快感	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
嘔吐	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
倦怠感	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
感染症および寄生虫症	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	3 (6.1)	3	6
上咽頭炎	0			0			1 (2.1)	1	2	0			2 (4.1)	2	4
インフルエンザ	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
肺炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
代謝および栄養障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
食欲減退	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
肝胆道系障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
肝機能異常	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
脂肪肝	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
眼障害	0			0			0			0			2 (4.1)	2	4
黄斑症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
白内障	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	2	4	1 (2.0)	1	2
関節周囲炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
関節痛	0			0			0			1 (2.1)	2	4	0		
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
背部痛	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0			1 (2.0)	1	2
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
貧血	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
傷害、中毒および処置合併症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
鎖骨骨折	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
神経系障害	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
頚動脈狭窄	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
腎および尿路障害	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
血尿	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
そう痒症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
免疫系障害	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
季節性アレルギー	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.25.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			49			48			48			49		
Exposure time (years)	50			53			50			51			54		
Events	35 (71.4)	113	224	35 (71.4)	104	197	33 (68.8)	92	184	31 (64.6)	112	221	37 (75.5)	93	173
胃腸障害	15 (30.6)	30	59	16 (32.7)	34	64	15 (31.3)	19	38	18 (37.5)	29	57	8 (16.3)	9	17
便秘	5 (10.2)	5	10	6 (12.2)	9	17	5 (10.4)	5	10	9 (18.8)	11	22	3 (6.1)	3	6
悪心	2 (4.1)	2	4	5 (10.2)	6	11	4 (8.3)	4	8	0			1 (2.0)	1	2
下痢	3 (6.1)	7	14	1 (2.0)	2	4	3 (6.3)	3	6	2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
胃食道逆流性疾患	3 (6.1)	3	6	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
痔核	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			0		
消化不良	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
上腹部痛	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
大腸ポリープ	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
腹部不快感	1 (2.0)	1	2	3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	0		
齲歯	1 (2.0)	2	4	3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	0			2 (4.1)	2	4
おくび	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
アフタ性潰瘍	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
異常便	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
胃炎	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
胃酸過多	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
口内炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
歯周病	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
腸炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
軟便	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
腹痛	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	3	6	0		
腹部膨満	2 (4.1)	2	4	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	1	2	0		
慢性胃炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
嘔吐	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	2	4	0			2 (4.2)	2	4	0		
臍ヘルニア	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
感染症および寄生虫症	18 (36.7)	32	63	13 (26.5)	23	44	15 (31.3)	32	64	17 (35.4)	29	57	17 (34.7)	34	63
上咽頭炎	10 (20.4)	12	24	8 (16.3)	12	23	8 (16.7)	18	36	14 (29.2)	21	41	12 (24.5)	22	41

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯肉炎	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	2	4	0			1 (2.0)	1	2
副鼻腔炎	0			0			2 (4.2)	2	4	0			0		
インフルエンザ	3 (6.1)	3	6	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
胃腸炎	2 (4.1)	2	4	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	2 (4.1)	2	4
陰茎感染	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
気管支炎	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
急性副鼻腔炎	0			0			1 (2.1)	2	4	0			0		
結膜炎	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
足部白癬	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
麦粒腫	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
膀胱炎	2 (4.1)	3	6	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	3	6	2 (4.1)	3	6
ヘリコバクター感染	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
咽頭炎	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0		
外耳炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
股部白癬	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
喉頭蓋炎	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
細菌性中耳炎	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
歯周炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
歯髄炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
上気道感染	3 (6.1)	3	6	3 (6.1)	3	6	0			0			1 (2.0)	1	2
帯状疱疹	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
単純ヘルペス	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
中耳炎	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
毛包炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
代謝および栄養障害	0			0			6 (12.5)	6	12	4 (8.3)	6	12	0		
食欲減退	0			0			5 (10.4)	5	10	3 (6.3)	5	10	0		
糖尿病	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
２型糖尿病	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	5 (10.4)	5	10	5 (10.4)	6	12	2 (4.1)	3	6
悪寒	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
口渇	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
発熱	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	2	4
無力症	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
疼痛	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
ワクチン接種部位反応	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
異常感	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
倦怠感	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
注射部位硬結	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
注射部位反応	0			0			0			2 (4.2)	2	4	0		
末梢性浮腫	0			0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
眼障害	3 (6.1)	3	6	4 (8.2)	4	8	5 (10.4)	5	10	2 (4.2)	3	6	8 (16.3)	9	17
緑内障	0			0			2 (4.2)	2	4	1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
黄斑変性	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
眼乾燥	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
視神経乳頭陥凹	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
黄斑浮腫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
眼瞼下垂	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
結膜出血	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
糖尿病網膜症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.1)	2	4
白内障	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	1	2	2 (4.1)	2	4
病的近視	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
網膜ドルーゼン	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
網膜静脈閉塞	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
網膜裂孔	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	10 (20.4)	12	24	7 (14.3)	7	13	4 (8.3)	4	8	8 (16.7)	10	20	10 (20.4)	12	22
背部痛	2 (4.1)	2	4	0			3 (6.3)	3	6	3 (6.3)	3	6	2 (4.1)	2	4
筋骨格痛	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
外骨腫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
滑液嚢腫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
関節炎	0			0			0			2 (4.2)	2	4	0		
関節周囲炎	4 (8.2)	4	8	0			0			1 (2.1)	1	2	2 (4.1)	2	4
関節痛	0			1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
筋骨格硬直	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋肉痛	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋痙縮	0			2 (4.1)	2	4	0			0			0		
頚部痛	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
腰部脊柱管狭窄症	0			0			0			0			2 (4.1)	2	4
骨粗鬆症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
四肢痛	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
脊椎すべり症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
変形性関節症	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	1	2	0		
変形性脊椎症	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
腱鞘炎	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
皮膚および皮下組織障害	2 (4.1)	2	4	3 (6.1)	3	6	3 (6.3)	3	6	5 (10.4)	5	10	1 (2.0)	1	2
接触皮膚炎	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
皮脂欠乏性湿疹	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
皮膚乾燥	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
そう痒症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
紅斑	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
湿疹	0			0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
注射痕	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
爪変色	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
老人性そう痒症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
臨床検査	6 (12.2)	8	16	5 (10.2)	7	13	3 (6.3)	5	10	6 (12.5)	8	16	1 (2.0)	1	2
リパーゼ増加	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	2 (4.2)	3	6	1 (2.1)	2	4	1 (2.0)	1	2
アミラーゼ増加	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
体重減少	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.1)	2	4	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	2	4	0		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			0			0		
血中トリグリセリド増加	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
血中乳酸脱水素酵素増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
好酸球数増加	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
糸球体濾過率減少	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
白血球数増加	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.2)	6	12	6 (12.2)	6	11	2 (4.2)	3	6	2 (4.2)	4	8	6 (12.2)	6	11
上気道の炎症	4 (8.2)	5	10	3 (6.1)	3	6	2 (4.2)	3	6	2 (4.2)	4	8	3 (6.1)	3	6
咳嗽	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
嚢胞性肺疾患	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
肺腫瘤	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
鼻出血	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
鼻漏	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
慢性気管支炎	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
喘息	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
肝胆道系障害	3 (6.1)	6	12	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	3	6	3 (6.3)	3	6	2 (4.1)	2	4
肝嚢胞	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
脂肪肝	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
胆嚢ポリープ	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
過形成性胆嚢症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
肝機能異常	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
高ビリルビン血症	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
胆石症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
血管障害	0			1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			2 (4.1)	2	4
高血圧	0			0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
動脈硬化症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
動脈出血	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	6 (12.2)	6	12	5 (10.2)	6	11	1 (2.1)	1	2	2 (4.2)	2	4	5 (10.2)	8	15
節足動物刺傷	0			0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
過量投与	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
挫傷	2 (4.1)	2	4	2 (4.1)	3	6	0			0			2 (4.1)	2	4
擦過傷	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
処置による疼痛	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
上肢骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
上顆炎	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
節足動物咬傷	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
転倒	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
熱射病	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
熱傷	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
肋骨骨折	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
橈骨骨折	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腱断裂	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
靭帯損傷	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
靭帯捻挫	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
腎および尿路障害	0			3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	2	4	0		
出血性膀胱炎	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
血尿	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
腎結石症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腎嚢胞	0			1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	0		
尿管結石症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			0			1 (2.1)	2	4	0			1 (2.0)	1	2
陰部そう痒症	0			0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
腟びらん	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
精神障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	2	4	1 (2.1)	1	2	0			0		
神経過敏	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
中期不眠症	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
不安障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
不眠症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Lira 0.9 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	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			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
皮膚乳頭腫	0			0			1 (2.1)	1	2	0			0		
胃癌	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
子宮平滑筋腫	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
外科および内科処置	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
抜歯	0			0			0			0			1 (2.0)	1	2
血液およびリンパ系障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
貧血	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
耳および迷路障害	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
耳鳴	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
心臓障害	1 (2.0)	1	2	2 (4.1)	2	4	0			1 (2.1)	2	4	0		
狭心症	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
心房細動	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
僧帽弁閉鎖不全症	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
動悸	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
神経系障害	4 (8.2)	4	8	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.2)	2	4	1 (2.0)	1	2
感覚障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0			0		
緊張性頭痛	2 (4.1)	2	4	0			0			0			0		
傾眠	0			0			0			1 (2.1)	1	2	0		
頭痛	1 (2.0)	1	2	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
浮動性めまい	0			0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
免疫系障害	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		
季節性アレルギー	0			1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.26　NN9924-3790

2.7.6.26.1　臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01923181	UTN：U1111-1136-4716 IND number：114,464 EudraCT number：2012-004994-16
治験の標題： 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの用量範囲、用量漸増法及び有効性を検討する反復投与試験	
治験責任医師名： 本試験では、100 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した（セルビアの施設では 3 名の治験責任医師を指名）。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）」に任命された。 [redacted] [redacted] [redacted], USA	
治験実施施設： 本試験は以下の 14 か国の 100 施設で実施した： オーストリア：6 施設、ブルガリア：3 施設、カナダ：6 施設、デンマーク：6 施設、ドイツ：6 施設、イスラエル：6 施設、イタリア：4 施設、マレーシア：4 施設、セルビア：1 施設（3 施設が同一敷地内にあり、1 施設と考えた）、南アフリカ：3 施設、スペイン：5 施設、スウェーデン：3 施設、英国：8 施設、米国：39 施設	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 2013 年 12 月 2 日～2014 年 12 月 11 日	**開発のフェーズ**： 第 2 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2015 年 1 月 26 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： CTR Version 1.0：2015 年 7 月 1 日 CTR Version 2.0：2016 年 8 月 25 日	
目的： 26週間投与の本試験の目的は以下のとおりであった。 **主要目的** 2型糖尿病患者を対象として、SNACを含有する経口セマグルチドの血糖コントロールに対する効果をプラセボと比較する。 **副次的目的** • 2型糖尿病患者を対象として、SNACを含有する経口セマグルチドの血糖コントロールに対する効果を皮下投与のセマグルチド（以降、セマグルチド皮下注）と比較する。 • 2型糖尿病患者を対象として、SNACを含有する経口セマグルチドの26週間投与において、各群最高用量に到達するまでの3種類の用量漸増法の安全性及び忍容性を比較する。 • 26週の有効性、安全性及び忍容性、ならびに母集団薬物動態のパラメータ（各エンドポイントに基づく）を比較する。	

薬物動態又は薬力学的作用のモデル化は、Novo Nordisk A/S のQuantitative Clinical Pharmacologyが実施し、本治験総括報告書とは別の報告書を作成する。

治験方法：

試験デザイン

本試験は、経口セマグルチドを投与する 7 群、プラセボ錠を経口投与する 1 群、及びセマグルチド皮下注を投与する 1 群の計 9 群を設定した、無作為割り付け、部分盲検、用量範囲、用量漸増法、多施設共同、並行群間比較試験であった。経口セマグルチドの各群とプラセボ（経口投与）群は二重盲検であったが、セマグルチド皮下注の実薬群は非盲検であった。経口セマグルチドの維持用量は 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg（1 日 1 回投与）とした。セマグルチド皮下注の維持用量は 1.0 mg（週 1 回投与）であった。プラセボは 1 日 1 回経口投与した。本試験には経口セマグルチドを用いた 3 種類の用量漸増法があり、この 3 つの漸増法での維持用量はいずれも 40 mg であった。検討した経口セマグルチドの漸増法は、標準的な漸増法（4 週ごとに漸増。以降は「40 mg 群」と表記）、緩徐な漸増法（8 週ごとに漸増。以降は「40 mg S」と表記）及び急速な漸増法（2 週ごとに漸増。以降は「40 mg F」と表記）であった。漸増法も異なるため、各群で報告された有害事象について、その発現日の実際の用量は各群の最高用量に達していない場合もある。

各被験者は、適格性を評価するためのスクリーニング来院（来院 1）、その約 2 週間後の無作為割り付け来院（来院 2）を実施し、その後、26 週間の投与期間を実施した（来院 3～10）。すべての被験者は、投与完了後又は治験薬の投与の早期中止後に規定の投与終了来院（来院 11）を実施した。投与終了来院（来院 11）の 5 週間以上経過した後（許容範囲は+5 日間）、事後調査来院（来院 12）を行った。治験薬の投与を早期に中止した被験者についても、規定の投与終了来院（すなわち、無作為割り付け後 26 週）の時点に投与終了－中止来院（来院 11X）を実施することとした。本試験のいずれかの時点で投与を中止したすべての被験者について、事後調査来院（来院 12）を行うよう求めた。

無作為割り付け来院時に、適格とされた被験者を 9 つの投与群のいずれかに同じ比率で無作為に割り付けた（下記の括弧内の用量は維持用量）。

1. セマグルチド錠 1 日 1 回：2.5 mg を 26 週間（2.5 mg）
2. セマグルチド錠 1 日 1 回：2.5 mg を 4 週間、5 mg を 22 週間（5 mg）
3. セマグルチド錠 1 日 1 回：5 mg を 4 週間、10 mg を 22 週間（10 mg）
4. セマグルチド錠 1 日 1 回：5 mg を 4 週間、10 mg を 4 週間、20 mg を 18 週間（20 mg）
5. セマグルチド錠 1 日 1 回：5 mg を 4 週間、10 mg を 4 週間、20 mg を 4 週間、40 mg を 14 週間（40 mg）
6. セマグルチド錠 1 日 1 回：5 mg を 8 週間、10 mg を 8 週間、20 mg を 8 週間、40 mg を 2 週間（40 mg S）
7. セマグルチド錠 1 日 1 回：5 mg を 2 週間、10 mg を 2 週間、20 mg を 2 週間、40 mg を 20 週間（40 mg F）
8. プラセボ錠 1 日 1 回：26 週間
9. セマグルチド（皮下注射）週 1 回：0.25 mg を 4 週間、0.50 mg を 4 週間、1.0 mg を 18 週間（1.0 mg）

いずれの群でも、それまで使用していたメトホルミンに追加して治験薬を投与するか、又は食事・運動療法のみであった被験者は治験薬を単独で投与した。

試験対象集団

試験対象集団は、食事・運動療法、もしくはメトホルミンによる治療では効果不十分であった、年齢 18 歳以上の 2 型糖尿病患者（男女）であった。

投与方法

セマグルチドに N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム（SNAC）300 mg を添加した錠剤を 1 日 1 回経口投与した（維持用量：2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 又は 40 mg）。プラセボ錠は 1 日 1

回経口投与した（プラセボ錠にはSNACを含まない）。皮下注射用のセマグルチドは週1回皮下投与した（維持用量：1.0 mg）。

投与法の割り付けと盲検化

無作為割り付け来院時に、適格とされた被験者を9つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。IV/IWRSシステム（interactive voice/web response system）を用い、同じ比率になるよう被験者を無作為に割り付けた。スクリーニング時のメトホルミン投与の有無による層別割り付けを行った。被験者及び治験責任医師に対して、経口投与の製剤（セマグルチドとプラセボ）の投与は盲検下で行ったが、セマグルチド皮下注の投与は非盲検下で行った。

データモニタリング

本試験は治験依頼者によって、施設訪問、電話コンタクト、及び症例報告書の定期的な調査を、以下の事項を確認するのに十分な頻度で行った：被験者の組み入れ、治験実施計画書の遵守状況、原資料との照合による電子症例報告書への入力の完全性及び正確性、治験薬管理、ならびに有害事象の記録。試験実施中の安全性調査は、社内のNovo Nordisk oral glucagon-like peptide-1 safety committeeが実施した。独立したイベント判定委員会は、事前に規定した基準に基づき抽出した有害事象の質的及び量的な評価を行った。この評価は、ある特定の有害事象に関連する事前に規定した臨床データに基づき行った。20 ng/L以上のカルシトニンデータは、甲状腺専門医からなる独立したカルシトニンモニタリング委員会に関連データと共に提出された。この独立したカルシトニンモニタリング委員会は、治験責任医師へ対して、該当する被験者への追加の検査や治療に関する提案を行った。また、心電図データはすべて中央評価を行った。

中間解析

本試験では中間解析は実施しなかった。

計画及び解析された被験者数：

予定した被験者数

予定したスクリーニング被験者数：1005例
予定した無作為割り付け被験者数：603例
想定した試験完了被験者数：482例

解析した被験者数

スクリーニングした1106例中、474例はスクリーニング不適格であった。474例のスクリーニング不適格のうち、457例は1項目以上の選択基準違反／除外基準抵触があったが、主に糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）が規定の上限を超えていた（スクリーニング不適格例中361例）。残りの17例のスクリーニング不適格は、同意の取り下げ、追跡不能又は治験責任医師の判断による試験不参加のいずれかであった。

計632例が9投与群に均等に割付けられた（各群70～71例）。無作為割り付けされた被験者のうち、2例〔経口セマグルチド10 mg群及びセマグルチド皮下注1.0 mg群の各1例）を除き、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた630例は最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団の両方に含まれた。治験薬を投与されなかった2例は、いずれの解析対象集団からも除外した。

本試験の完了例は計583例（92%、投与群別には87%～96%）、治験薬の投与完了例は計492例（78%、投与群別には64%～92%）、レスキュー治療薬の投与がない試験完了例は計463例（73%、投与群別には64%～83%）であった。試験を完了した被験者の割合はいずれの投与群でもおおむね同様であったが、投与を完了した（レスキュー治療薬の有無は問わない）被験者の割合は、経口セマグルチドの20 mg群、40 mg群、40 mg S群、40 mg F群及びセマグルチド皮下注1.0 mg群と比較して、経口セマグルチドの2.5 mg群、5 mg群、10 mg群及びプラセボ群でやや高い傾向がみられた。

計140例（22%）の被験者が治験薬の投与を早期に中止した。その内訳は、92例（15%）が有害事象の発現による中止、24例（4%）が脱落（治験実施計画書の違反、妊娠又は他の理由による被験者の申し出による中止）、24例（4%）はその他の理由による中止であった。「脱落」及び「その他の理由」により投与を中止した被験者の割合に投与群間で違いはみられなかったが、有害事象により投与を中止した被験者の割

合は、経口セマグルチドの 2.5 mg 群（9%）、5 mg 群（6%）、10 mg 群（11%）、40 mg S 群（14%）、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群（14%）及びプラセボ群（1%）と比較して経口セマグルチドの 20 mg 群（27%）、40 mg 群（23%）及び 40 mg F 群（26%）で高かった。
計 11 例（2%）の被験者が投与中止後に試験を中止した。その理由は、治験実施計画書違反（3 例）、被験者の申し出（7 例）又はその他の理由（1 例）であった。試験を中止した被験者数は少なく、中止の傾向を検討することはできなかった（各投与群で 1～4 例）。また、追跡不能となった被験者は 10 例（2%）であった。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 同意取得時に 18 歳以上の男女
- BMI（kg/m^2）：25 以上、40 以下
- 2 型糖尿病と診断された被験者で、食事・運動療法、又はスクリーニングの前 30 日間以上メトホルミン（一定の用量）による治療を実施中の被験者
- HbA1c が 7.0%以上、9.5%以下（53 mmol/mol 以上、80 mmol/mol 以下）

主な除外基準

- ワルファリン、ジゴキシン、3 環系抗うつ剤、リチウム、アミノフィリン、テオフィリン、抗けいれん薬などの治療濃度域の狭い特定の経口薬剤を服用している被験者
- 慢性膵炎又は特発性急性膵炎の病歴がある被験者
- 慢性の吸収不良がある（原因を問わない）被験者
- クローン病、潰瘍性大腸炎、その他の炎症性腸疾患の病歴がある被験者
- スクリーニング来院の前 90 日以内にメトホルミン（選択基準に含まれる）以外の血糖降下薬を使用した被験者

主な中止基準

被験者はいつでも試験を中止することが可能であり、また、治験責任医師の判断により安全性の懸念から被験者を中止させることができることとした。
以下の事項に該当する場合、被験者は試験を中止した。

- 選択基準違反／除外基準抵触がある被験者を組み込んだ場合
- 妊娠した場合
- 妊娠を希望した場合

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で使用した治験薬

治験薬	投与量	投与方法	ロット番号
セマグルチド, 300 mg SNAC	2.5 mg	錠剤	C2RI123
			C2RI053
			D2RI002
セマグルチド, 300 mg SNAC	5.0 mg	錠剤	C2RI054
			C2RI125
			C2RI109
セマグルチド, 300 mg SNAC	10.0 mg	錠剤	C2RI110

			C2RI055
セマグルチド, 300 mg SNAC	20.0 mg	錠剤	C2RI056
			C2RI111
セマグルチド, 300 mg SNAC	40.0 mg	錠剤	C2RI057
			C2RI124
			C2RI112
セマグルチド	1.34 mg/mL	注射剤、1.5 mL プレフィルド注射ペン（PDS290）	CV40201
プラセボ	N/A	錠剤	C2RI105
			C2RI052
			D2RI001
プラセボ [a]	N/A	注射剤（テストペン）	CV40204

N/A：該当せず
[a] プラセボ注射剤はセマグルチド皮下注群でのテスト用のみ

投与期間：
予定した投与期間は 26 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
プラセボ（錠剤及び注射剤）：上述参照。プラセボ注射剤はセマグルチド皮下注群でのテスト用のみ。

評価基準：有効性
プライマリーエンドポイント
ベースラインから 26 週までの HbA_{1c} の変化量

セカンダリーエンドポイント
- 26 週に HbA1c が 7%（53 mmol/mol）未満となった被験者の割合
- ベースラインから 26 週までの空腹時血糖値、C-ペプチド、空腹時インスリン、グルカゴンの変化量
- ベースラインから 26 週までのインスリン抵抗性（インスリン抵抗性指数［HOMA-IR］）及び β 細胞機能（β 細胞機能指数［HOMA-B］）の変化量
- ベースラインから 26 週までの空腹時脂質プロファイル〔総コレステロール、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール、超低比重リポタンパク（VLDL）コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸〕の変化量
- ベースラインから 26 週までの患者報告アウトカム（SF-36：Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）（全般的質問票）の変化
- ベースラインから 26 週までの体重の変化量
- ベースラインから 26 週までのウエスト周囲径の変化量
- ベースラインから 26 週までの BMI の変化量

評価基準：安全性
主な安全性セカンダリーエンドポイント
- ベースラインから week 31 までの治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
- ベースラインから week 31 までの血糖値確定低血糖の発現件数
- ベースラインから 26 週までのバイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）の変化
- 26 週の投与期間及び事後調査来院時での抗セマグルチド抗体の発現（陽性/陰性）

- ベースラインから 26 週までの安全性に関する臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン検査、尿検査）の変化

統計手法：

検出力の計算

経口セマグルチドの有効性を示すために必要な被験者数は、HbA1c のベースラインから投与終了（投与後 26 週）までの変化量の最初の比較、つまり a) 最終用量 40 mg とした標準用量漸増法及び急速な用量漸増法を用いた 2 投与群を併合したものと b) プラセボ群の比較に基づいている。必要な被験者数の計算に関する仮定として、HbA1c のベースラインからの変化量の SD に 1.2%を選択した。リラグルチド（皮下投与）を 26 週間投与したいくつかの第 3 相試験で観察された SD から、SD は 1.1%未満になることが示唆された。しかし、セマグルチド皮下注と比較して曝露量の変動が大きくなり、それによって治療効果の変動が大きくなるかどうかは不明であったため、SD を 1.2%と仮定した。

NN9535-1821 試験（セマグルチド皮下注を週 1 回投与）において、投与量 0.2～0.8 mg における中止率は 16～24%であった。本試験では、胃腸障害が用量漸増法によって軽減されることにより、中止率はいずれの投与群でも同様に 20%になると予想した。完了例について、併合した 40 mg 投与群とプラセボ群の間の群間差は 0.64%以上と予想したが、中止例について、群間差は保守的に 0.32%に設定した。従って、検出可能な群間差の平均は 0.58%となる。これらの仮定に基づき、有意水準を 5%とした両側 t 検定を用いると、併合した 40 mg 投与群に 134 例、プラセボ群に 67 例の被験者を割り付けると、プラセボ群に対する併合した 40 mg 投与群の優越性を示す検出力は 90%である。投与群間で例数を等しくするため、無作為割り付けする被験者数は 9 投与群にそれぞれ 67 例とし、計 603 例となった。

解析集団

- **最大の解析対象集団**：無作為割り付けされセマグルチド（経口又は皮下投与）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）」の評価に寄与した。
- **安全性解析対象集団**：無作為割り付けされセマグルチド（経口又は皮下投与）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。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。

無作為割り付けされた 632 例のうち 630 例が治験薬の投与を受け、FAS 及び SAS の両集団に含まれた。治験薬を投与されなかった被験者（経口セマグルチド 10 mg 群の 1 例、及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群の 1 例）は、いずれの解析集団からも除外した。除外した 2 例は、いずれも治験実施計画書の不遵守によるものであった。

統計解析

観察期間

本試験では、以下の 3 つの観察期間を定義した；

- In-trial 観察期間：有効性及び安全性の評価のための補足的な観察期間
- On-treatment 観察期間期間：安全性評価のための主要観察期間（最終投与後の 5 週間の期間が含まれる）
- レスキュー治療を伴わない on-treatment 観察期間：有効性評価のための主要観察期間

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイントであるベースラインから投与後 26 週までの HbA1c の変化量を、標準的な繰り返し測定に対する混合モデル（標準的 MMRM と呼ぶ）によって解析した。このモデルには、投与群、国、層別変数を固定効果、対応するベースライン値を共変量として含めた。すべての効果と共変量を来院内で入れ子にした。このモデルでは、同一被験者内で無構造共分散行列を仮定した。

統計解析の結果は、投与群間に差はないという検定に対する p 値とともに、信頼係数を 95%とした両側信

頼区間を提示した。層別変数は、メトホルミンの使用の有無（はい／いいえ）による 2 つの水準と定義した。
経口セマグルチドの有効性を、第一種の過誤のリスクを増大させることなく検証するために、プライマリーエンドポイントについての最初の比較を a) 最終用量 40 mg とした標準用量漸増法及び急速な用量漸増法を用いた 2 投与群を併合した投与群と b) プラセボ群の間で実施した。本比較にあたっては、標準用量漸増法を用いた 40 mg 群と急速な用量漸増法を用いた 40 mg 群を併合し、この併合群とプラセボ群の群間差を標準的 MMRM で推定することとした。投与群間の比較として以下の比較が計画された：a) 経口セマグルチドの各群とプラセボ群、b) セマグルチド皮下注群とプラセボ群、c) 経口セマグルチドの各群とセマグルチド皮下注群、及び d) 最終用量を 40 mg とした経口セマグルチドの 3 投与群間。

セカンダリーエンドポイントの解析
連続量のセカンダリーエンドポイントの解析には標準的 MMRM を用いた。
投与後 26 週において HbA1c が 7%（53 mmol/mol）未満を達成した被験者数についてのエンドポイントは、ロジスティック回帰モデルで解析した。モデルには投与群及び層別変数を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めた。計画されていた投与群間の比較については、投与後 26 週におけるオッズ比の推定値を対応する両側 p 値及び 95%信頼区間とともに提示した。投与後 26 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。ベースラインから投与後 26 週までの空腹時血糖値、C-ペプチド、空腹時インスリン、グルカゴン、HOMA-IR、HOMA-B、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、VLDL コレステロール、トリグリセリド及び遊離脂肪酸の変化量といったエンドポイントについては、各週における値を対数変換した後に標準的 MMRM で解析した。投与後 26 週における群差の推定値及び対応する 95%信頼区間を比に変換し、両側 p 値とともに提示した。逆変換した平均の推定値の標準誤差は、デルタ法を用いて計算した。ベースラインから投与後 26 週までの体重、BMI 及びウエスト周囲径の変化量といったエンドポイントは、標準的 MMRM で解析した。体重については、ベースラインからの絶対的な体重変化量（kg）及び相対的な体重変化量（%）の両方を解析した。SF-36 質問票の全体及び各ドメイン内の総スコアを集計した。これらのスコアをそれぞれ標準的 MMRM で解析した。
治験薬投与下で発現した有害事象及び確定低血糖の発現件数といった安全性エンドポイントは、記述的に要約した。治験薬投与下で発現した確定低血糖の発現件数は、対数リンク関数を仮定し、治験薬投与下であると考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルで解析した。このモデルには投与群、国及び層別変数を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量として含めた。ベースラインから投与後 26 週までの脈拍数、収縮期及び拡張期血圧の変化量は、標準的 MMRM を用いて解析した。リパーゼ及びアミラーゼのエンドポイントについては、各週における値を対数変換した後に標準的 MMRM で解析した。投与後 26 週目における群差の推定値及び対応する 95%信頼区間を比に逆変換し、両側 p 値とともに提示した。デルタ法を用いて平均の標準誤差を計算した。その他の安全性に関する臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学的検査）は、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：
全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は 9 つの投与群で同様であった。試験対象集団は、平均年齢 57.1 歳（投与群別で 55.7 歳～58.9 歳）の 2 型糖尿病患者（男女）で、被験者の 75.7%（投与群別で 67.6%～81.4%）が 18 歳～64 歳の範囲であった。糖尿病の平均罹病期間は 6.29 年（投与群別で 5.33 年～7.67 年）であり、平均 HbA_{1c} 値は 7.89%（62.70 mmol/mol）〔投与群別で 7.77%～8.05%（61.34～64.45 mmol/mol）〕であった。体重及び BMI（kg/m^2）の平均は、92.33 kg（投与群別で 88.80～93.81 kg）及び 31.73（投与群別で 30.72～32.58 kg/m^2）であった。被験者の大部分（83.0%；投与群別で 77.1%～90.0%）は白人で、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（7.5%；投与群別で 2.9%～10.1%）が多かった。組み入れられた被験者全体の 27.1%（投与群別で 20.0%～31.4%）が米国で、残りの被験者の分布は 13 ヵ国でほぼ同じであった。女性より男性が多かった（62.7%；投与群別で 56.3%～69.6%）。被験者の 84.9%（投与群別で 81.7%～87.1%）がメトホルミンで治療していた。

有効性の結果：
本試験では、食事・運動療法又はメトホルミンに追加した、固定用量の SNAC 300 mg を含む経口セマグ

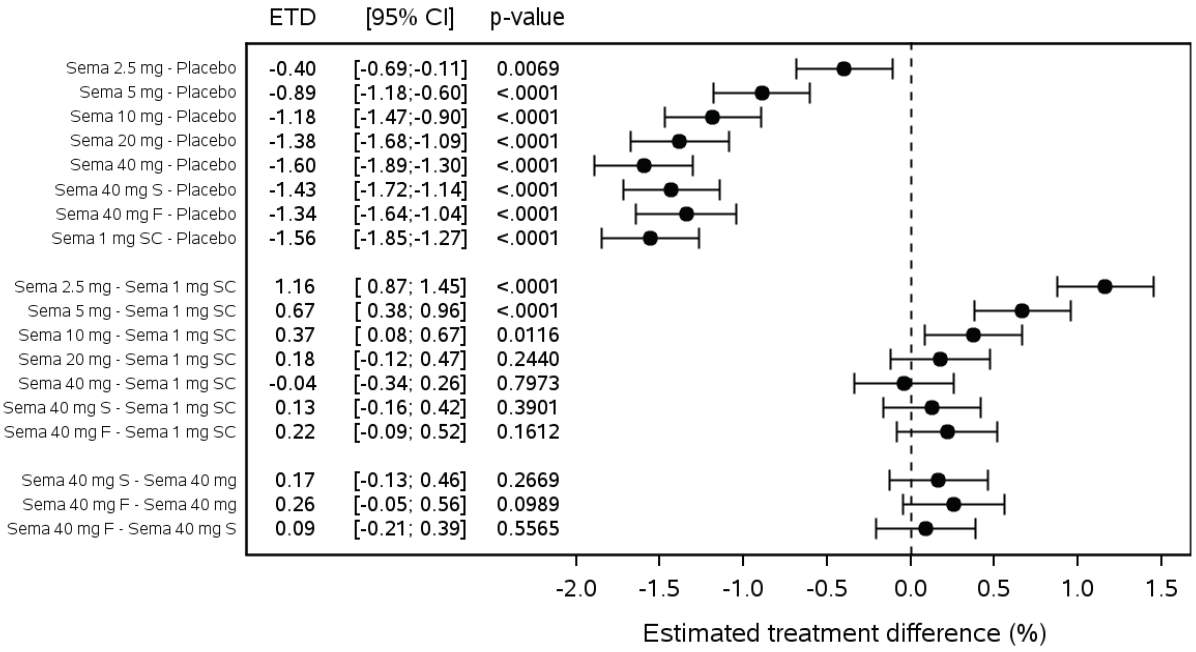
ルチドの治療効果を評価した。特記する場合を除き、MMRM のデータを用いて有効性の結果を以下に要約した。

プライマリーエンドポイントーHbA_{1c}のベースラインからの変化量

経口セマグルチドすべての用量について、HbA_{1c}の用量依存的なベースラインからの低下が認められた〔経口セマグルチド 2.5 mg の-0.71%から 40 mg の-1.91%まで）。26 週における HbA_{1c}の低下量（推定値）は、プラセボ群と比較して、経口セマグルチドのすべての用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかった。プラセボで補正した 26 週における経口セマグルチドの HbA_{1c}の低下量は、-0.40%（2.5 mg）から-1.60%（40 mg）の範囲であった。プラセボで補正したセマグルチド皮下注 1.0 mg の低下量は-1.56%.であった。

経口セマグルチドの 10 mg 以下の用量群では、HbA_{1c}の低下量の平均（推定値）はセマグルチド皮下注 1.0 mg 群と比較して有意に小さかったが、経口セマグルチドの 20 mg 以上の用量群とセマグルチド皮下注 1.0 mg 群との間では HbA_{1c}の低下量に有意差は認められなかった。

用量漸増法の異なる 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では、HbA_{1c}の変化量に有意差は認められなかった。



On-treatment without rescue data. ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval. S: Slow dose escalation, F: Fast dose escalation, SC: Subcutaneous
Estimated treatment differences are obtained from MMRM with treatment, stratum, country and baseline value, all nested within visit.

有効性のセカンダリーエンドポイントーその他の血糖コントロールパラメータ

HbA_{1c}の目標値である 7%（53 mmol/mol）未満を達成した被験者

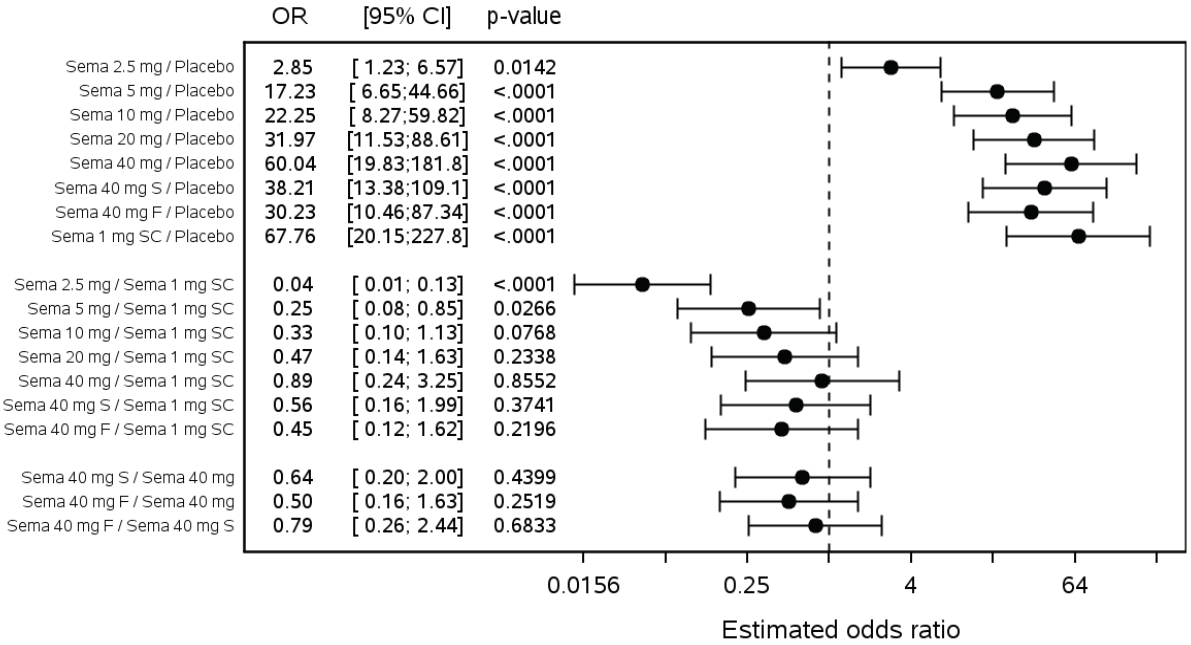
26 週に HbA_{1c}の目標値である 7%（53 mmol/mol）未満を達成した被験者の割合は、経口セマグルチドの用量に比例していた。

	プラセボ N (%)	Sema 2.5 mg N (%)	Sema 5 mg N (%)	Sema 10 mg N (%)	Sema 20 mg N (%)	Sema 40 mg N (%)	Sema 40 mg S N (%)	Sema 40 mg F N (%)	Sema 1.0 mg s.c N (%)
達成	19 (27.54)	30 (44.12)	56 (81.16)	56 (83.58)	60 (85.71)	61 (89.71)	58 (86.57)	57 (87.69)	63 (92.65)

未達	50 (72.46)	38 (55.88)	13 (18.84)	11 (16.42)	10 (14.29)	7 (10.29)	9 (13.43)	8 (12.31)	5 (7.35)

略語： sema = セマグルチド

26 週における HbA_{1c} の目標値である 7%未満達成に関するオッズ（推定値）は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかった。セマグルチド皮下注 1.0 mg 群との比較では、HbA_{1c} の目標値の 7%未満達成に関するオッズ（推定値）は、経口セマグルチドの 5 mg 以下の用量群で有意に低かったが、経口セマグルチドの 10 mg 以上の用量群との間では有意差は認められなかった。また、異なる用量漸増法を用いた 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では有意差は認められなかった。

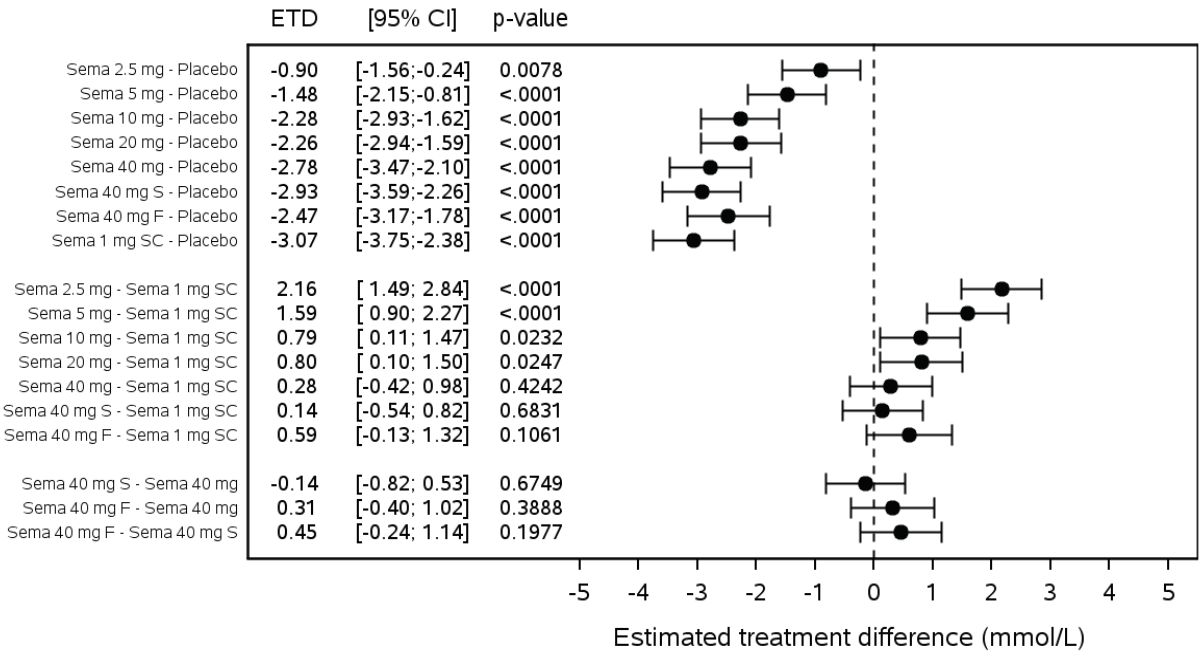


OR: Estimated odds ratio. CI: Confidence interval. S: Slow dose escalation, F: Fast dose escalation, SC: Subcutaneous
On-treatment without rescue data. Missing values are imputed from MMRM with treatment, stratum, country and baseline HbA1c, all nested within visit. Estimated odds ratios are obtained from logistic regression with treatment and stratum as fixed factors and baseline HbA1c as covariate.

空腹時血糖値

試験期間中、空腹時血糖値の平均（推定値）は、経口セマグルチドのすべての用量及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群では低下がみられたが、プラセボ群では変化は認められなかった。26 週において、空腹時血糖値の低下量の平均（推定値）は、プラセボ群と比較して、経口セマグルチドのすべての用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかった。

経口セマグルチドの 20 mg 以下の用量群では、空腹時血糖値の低下量の平均（推定値）は、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群と比較して有意に小さかった。経口セマグルチドの 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群とセマグルチド皮下注 1.0 mg 群との間に統計的な有意差は認められなかった。また、異なる用量漸増法を用いた 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では有意差は認められなかった。



On-treatment without rescue data. ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval. S: Slow dose escalation, F: Fast dose escalation, SC: Subcutaneous
Estimated treatment differences are obtained from MMRM with treatment, stratum, country and baseline value, all nested within visit.

空腹時の C-ペプチド、インスリン及びグルカゴン

全体として、空腹時の C-ペプチド、インスリン及びグルカゴンについて、経口セマグルチドとプラセボの投与群間の違いは小さかった。26 週の空腹時の C-ペプチド及びインスリンに、経口セマグルチドの各群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。空腹時グルカゴンに関しては、プラセボ群と比較して、経口セマグルチドの 20 mg 群、40 mg 群及び 40 mg F 群で有意に大きい低下が認められた。また、異なる用量漸増法を用いた 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では有意差は認められなかった。

インスリン抵抗性指数－HOMA-IR 及び HOMA-B

いずれの投与群でも HOMA-IR の平均（推定値）の低下がみられ、経口セマグルチドに関してはその低下は用量依存的であった。HOMA-IR の低下量（推定値）は、プラセボ群と比較して、経口セマグルチドの 10 mg 以上の用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 5 mg 以下の用量群では有意差は認められなかった。また、異なる用量漸増法を用いた 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では有意差は認められなかった。

HOMA-B の平均（推定値）は、経口セマグルチドのすべての用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で増加し、経口セマグルチドに関してはその増加は用量依存的であった。HOMA-B の増加量（推定値）は、プラセボ群と比較して、経口セマグルチドのすべての用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかった。経口セマグルチドの 40 mg S 群における増加量（推定値）は、40 mg F 群と比較して有意に大きかった。その他の漸増法の群間には有意差は認められなかった。

有効性のセカンダリーエンドポイント－空腹時の脂質及び患者報告アウトカム

空腹時の脂質プロファイル

概して、経口セマグルチドでは、26 週において総コレステロール、LDL コレステロール、VLDL コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸の平均（推定値）の減少、ならびに HDL コレステロールの平均（推

定値）の増加が認められた。しかしながら、一部を除いて、経口セマグルチドの各用量群とプラセボ群、あるいはセマグルチド皮下注 1.0 mg 群とプラセボ群との間に統計的な有意差は認められなかった。また、異なる用量漸増法を用いた 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では有意差は認められなかった。

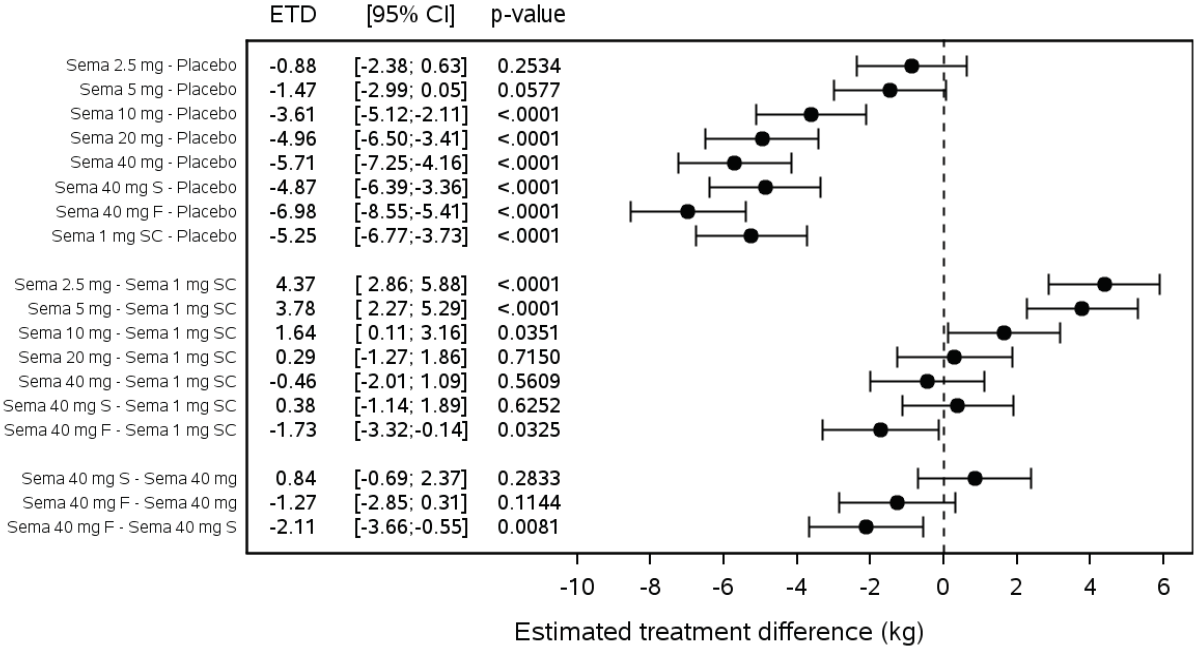
患者報告アウトカム

「overall physical score」及び「overall mental score」に関して、いずれの投与群間の比較でも統計的な有意な差は認められなかった。

有効性のセカンダリーエンドポイントー体重、ウエスト周囲径、及び BMI

体重（kg）

本試験を通して、体重の平均（推定値）について、経口セマグルチドの用量依存的な減少が認められた。26 週において、体重減少量の範囲は、経口セマグルチド 2.5 mg 群の-2.06 kg から経口セマグルチド 40 mg F 群の-8.16 kg であった（プラセボで補正した体重減少量の範囲は-0.88 kg～-6.98 kg）。26 週における体重減少量は、プラセボ群と比較して、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 5 mg 以下の用量群との間には有意差は認められなかった。経口セマグルチド 40 mg F における体重減少量は 40 mg S 群と比較して有意に大きかった。その他の漸増法の群間には有意差は認められなかった。

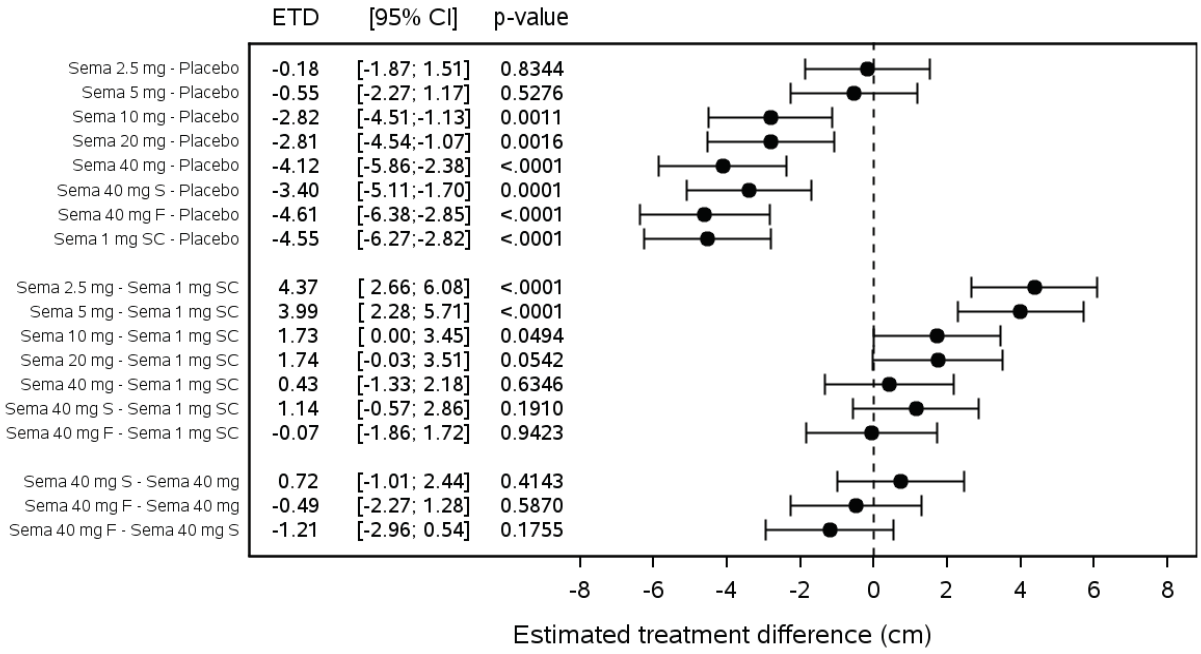


On-treatment without rescue data. ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval. S: Slow dose escalation, F: Fast dose escalation, SC: Subcutaneous
Estimated treatment differences are obtained from MMRM with treatment, stratum, country and baseline value, all nested within visit.

ウエスト周囲径

26 週において、ウエスト周囲径の平均（推定値）について経口セマグルチドの用量依存的な減少が認められた。ウエスト周囲径の減少量の範囲は、経口セマグルチド 2.5 mg 群の-1.84 cm から経口セマグルチド 40 mg F 群の-6.27 cm（プラセボで補正した減少量は-0.18 cm～-4.61 cm）であった。ウエスト周囲径の平均の減少量（推定値）は、プラセボと比較して、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群及びセマグルチド皮

下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 5 mg 以下の用量群との間には有意差は認められなかった。また、異なる用量漸増法を用いた 40 mg 群、40 mg S 群及び 40 mg F 群の間では有意差は認められなかった。

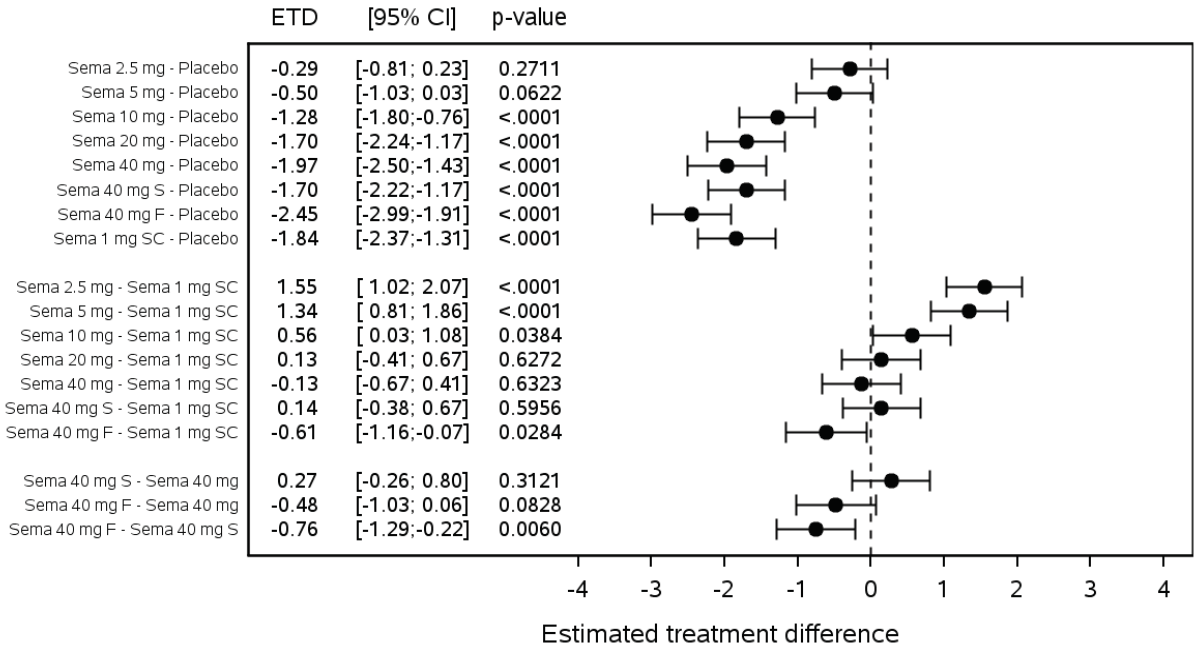


On-treatment without rescue data. ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval. S: Slow dose escalation, F: Fast dose escalation, SC: Subcutaneous
Estimated treatment differences are obtained from MMRM with treatment, stratum, country and baseline value, all nested within visit.

BMI

BMI の変化は体重の変化と一致していた。本試験を通して、BMI の平均（推定値）について、経口セマグルチドの用量依存的な減少が認められた。26 週において、BMI の減少量の範囲は、経口セマグルチド 2.5 mg 群の-0.70 kg/m^2 から経口セマグルチド 40 mg F 群の -2.86 kg/m^2 であった（プラセボで補正した減少量の範囲は-0.29 kg/m^2～-2.45 kg/m^2）。

26 週における BMI の減少量は、プラセボ群と比較して、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 5 mg 以下の用量群との間には有意差は認められなかった。経口セマグルチド 40 mg F における BMI の減少量は 40 mg S 群と比較して有意に大きかった。その他の漸増法の群間には有意差は認められなかった。



On-treatment without rescue data. ETD: Estimated treatment difference. CI: Confidence interval. S: Slow dose escalation, F: Fast dose escalation, SC: Subcutaneous
Estimated treatment differences are obtained from MMRM with treatment, stratum, country and baseline value, all nested within visit.

安全性の結果：

有害事象：全体で、475 例（75.4%）に 1886 件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及び有害事象の発現件数は、経口セマグルチドの用量に伴い増加する傾向がみられ〔経口セマグルチド 2.5 mg 群の 67.1%142 件～経口セマグルチド 40 mg F 群の 85.7%245 件〕、また、プラセボ群（67.6%127 件）と比較して経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群で多かった。セマグルチド皮下注 1.0 mg 群では 81.2%の被験者に 218 件の有害事象が報告された。プラセボ群との違いは、主に器官別大分類の「胃腸障害」に含まれる有害事象を報告した被験者の割合が、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で多かったためであった。経口セマグルチドで最も高頻度に報告された有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」に含まれるものであり、「悪心」、「下痢」及び「嘔吐」が最も高頻度に報告された基本語であった。「悪心」及び「下痢」を発現した被験者の割合は、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群で同様であったが、「嘔吐」を発現した被験者の割合は、セマグルチド皮下注 1.0 mg と比較して経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群で高かった。

死亡及び重篤な有害事象：本試験において、死亡例は報告されず、また、予測されない安全性所見も認められなかった。重篤な有害事象が報告された被験者数及びその発現件数は投与群間で同様であった：経口セマグルチドの各用量群で 0～5 例の被験者に 0～9 件、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群で 2 例の被験者に 2 件、プラセボ群で 5 例の被験者に 8 件。投与群との明らかな関連は認められなかった。いずれの群でも報告された重篤な有害事象（基本語）は様々で、特定の事象が多く報告されることはなかった。

妊娠：本試験期間中に、1 例の妊娠が報告された。本被験者は健康な乳児を出産し、生後 1 ヶ月の期間で先天性異常や健康上の問題は認められなかった。

投与中止に至った有害事象：全体として、92 例（14.6%）に 180 件の投与中止に至った有害事象が報告さ

れた。経口セマグルチド 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群、40 mg S 群（8.6%、5.7%、11.6%、14.3%）及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群（14.5%）に比較して、経口セマグルチド 20 mg、40 mg,、40 mg F（27.1%、22.5%、25.7%）で投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合が高かった。プラセボ群においては、投与中止に至った有害事象が 1 例（1.4%）に 1 件報告された。最も高頻度に報告された投与中止に至った有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」に分類されるものであった（180 件中 125 件）。本器官別大分類中の有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチド 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群、40 mg S 群（4.3%、4.3%、11.6%、11.4%）及びセマグルチド皮下注 1.0 mg 群（11.6%）と比較して経口セマグルチド 20 mg 群、40 mg 群,、40 mg F 群（21.4%、18.3%、21.4%）で高かった。プラセボ群では、投与中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者はいなかった。最も高頻度に報告された投与中止に至った有害事象は「悪心」及び「嘔吐」であった。これらの有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチド 20 mg 群、40 mg 群,、40 mg F 群において、その他の投与群よりも高かった。全体として、4 例 7 件の投与中止に至った重篤な有害事象が報告された。その内訳は、経口セマグルチド 5 mg 群の 1 例に報告された「膵酵素上昇」、10 mg 群の 1 例で報告された「嘔吐」、「悪心」及び「急性腎不全」、40 mg F 群の 1 例で報告された「胃腸炎」及びプラセボ群の 1 例で報告された「尿管結石」、「腸炎」及び「副腎腫瘍」であった。

特に注意すべき医学事象：
心血管系事象：4 例 6 件の心血管系事象がイベント判定委員会で確認された。これらの内訳は、4 件が治験薬投与下〔プラセボ群 2 件、経口セマグルチド 10 mg 群 1 件及び経口セマグルチド 40 mg S 群で 1 件〕、2 件が治験薬投与下以外〔いずれも経口セマグルチド 40 mg S 群〕で報告されたものであった。
新生物：3 例 3 件の新生物がイベント判定委員会で確認された。これらの内訳は、経口セマグルチド 10 mg 群の 1 件（基底細胞癌）、経口セマグルチド 40 mg F 群の 1 件（胃腸管腺腫）、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群の 1 件（角化棘細胞腫）であった。確認された事象はいずれも治験薬投与下の発現であった。
膵炎：3 例 7 件の膵炎がイベント判定委員会で確認された。これらの内訳は、経口セマグルチド 20 mg 群の 3 件、経口セマグルチド 40 mg 群の 1 件、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群の 3 件であった。確認された事象はいずれも治験薬投与下の発現であった。
甲状腺疾患（甲状腺切除が必要な場合）：イベント判定委員会で甲状腺事象と確認された事象はなかった。

低血糖：いずれの投与群でも、低血糖を発現した被験者数及び低血糖の発現件数は少なく、ほとんどの事象は「確定症候性低血糖」又は「無症候性低血糖」であった。重大な低血糖（米国糖尿病学会［ADA］の分類による）、もしくは血糖値確定症候性低血糖（低血糖症状が認められ、血糖値が 3.1 mmol/L［56 mg/dL］未満と確認された低血糖）は少なく、その発現状況は投与群間で同様であった：経口セマグルチドの各用量群で 1～3 例（1～6 件）、プラセボ群で 2 例（3 件）、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群で 4 例（4 件）。2 例の被験者で重大な低血糖（ADA の分類による）が報告された：経口セマグルチド 40 mg F 群で 1 例、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群で 1 例。

臨床検査値：経口セマグルチドにおいてリパーゼ及びアミラーゼの増加がみられ、リパーゼの増加はプラセボ群と比較して、経口セマグルチド 10 mg 群、40 mg 群、40 mg S 群、40 mg F 群で有意に大きかった。同様の傾向がアミラーゼでもみられたが、リパーゼほど顕著ではなかった。アミラーゼについては、プラセボ群と比較して、経口セマグルチド 40 mg S 群及び 40 mg F 群では有意に大きな増加がみられた。経口セマグルチド 5 mg 以上の用量群におけるリパーゼ及びアミラーゼの増加について、セマグルチド皮下注 1.0 mg 群との間に有意差はみられなかった。その他の血液生化学的検査及び血液学的検査の項目において、投与群間に明らかな違いは認められなかった。

抗体：本試験期間中に、経口セマグルチド 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群及び 20 mg 群の被験者 9 例で、抗セマグルチド抗体が認められた。抗セマグルチド抗体が陽性の検体での抗体価は低く、治験薬投与との明

らかな関連性は認められなかった。いずれの検体も *in vitro* でのセマグルチドに対する中和作用は認められなかった。4 つの検体が内因性グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）との交差反応を示したが、いずれの検体も *in vitro* での GLP-1 に対する中和作用は認められなかった。

バイタルサイン：プラセボ群と比較して、経口セマグルチド5 mg以上の用量群及びセマグルチド皮下注1.0 mg群において、脈拍数の有意な増加が認められた。脈拍数の増加の程度は、経口セマグルチド5 mg以上の用量群とセマグルチド皮下注1.0 mg群で同様であった。収縮期血圧及び拡張期血圧については、経口セマグルチド10 mg群でプラセボ群と比較して収縮期血圧の有意な低下が認められたが、その他の投与群間では統計的な有意差は認められなかった。さらに、ベースライン及び26週での身体検査及び心電図は、いずれの投与群でも同様であった。

結論：

無作為割り付け、部分盲検、用量範囲、用量漸増法、多施設共同、26 週間投与試験において、食事療法及び運動療法及び／又はメトホルミンによる治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ及びセマグルチド皮下注 1. 0 mg を対照として、SNAC を含有する経口セマグルチド（2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg）を投与した時の有効性及び安全性を比較検討した。さらに、本試験では経口セマグルチドの 3 種類の用量漸増法（標準、緩徐、急速。維持用量はいずれも 40 mg）の安全性及び忍容性を比較した。

試験成績より、以下の結論が得られた：

- HbA_{1c}を指標とした血糖コントロールは、すべての経口セマグルチドの用量で改善した。26 週におけるHbA_{1c}の低下量は、用量依存的であり、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった（範囲：-0.40%～-1.60%）。HbA_{1c}の目標である 7%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、すべての経口セマグルチドの用量群で有意に高かった。
- HbA_{1c}の低下とともに、空腹時血糖値や HOMA-IR、HOMA-B 等の血糖コントロールの他の指標における臨床的に意味のある、一貫して好ましい変化がみられた。
- すべての経口セマグルチドの用量群で体重減少が認められた。26 週における体重減少は、用量依存的であり（範囲：-0.88 kg～-6.98 kg）、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群で統計的に有意に大きかった。体重減少の効果と一致して、ウエスト周囲径や BMI の低下（プラセボ群と比較して、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群で統計的に有意に改善）等の身体組成に関する指標における経口セマグルチドの好ましい効果が示された。
- 全体として、経口セマグルチドの安全性に問題は認められず、忍容性は良好であり、経口セマグルチド投与による未知の安全性上の問題は特定されなかった。
- 有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の発現件数は、経口セマグルチドの用量の増加に伴い増加する傾向が認められ、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群ではプラセボ群と比較して多かった。プラセボ群との違いは、主に「悪心」、「下痢」、「嘔吐」を報告した被験者の割合が、経口セマグルチド 10 mg 以上の用量群で多かったためであった。これらの事象の重症度はほとんど軽度又は中等度であった。治験薬投与の早期中止に至った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経口セマグルチドの各用量群で高かった。また、この割合は、経口セマグルチド 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群、40 mg S 群と比較して、経口セマグルチド 20 mg、40 mg,、40 mg F で高かった。これらの有害事象は主に胃腸障害に関連したものであった。いずれの群でも報告された重篤な有害事象（基本語）は様々で、特定の事象が多く報告されることはなかった。
- 低血糖の発現状況について、投与群間に明らかな違いは認められなかった。
- 全体として、異なる用量漸増法を用いても治療効果は同程度であったが、体重減少は、緩徐な漸増法と比較して急速な漸増法で有意に大きかった。また、胃腸障害の有害事象は、緩徐な漸増法と比較して急速な漸増法で多く報告された。
- 概して、経口セマグルチド 20 mg 以上では、その治療効果はセマグルチド皮下注 1.0 mg と同様であり、また、安全性プロファイルも同様であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.27　NN9924-4233

2.7.6.27.1　臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID： NN9924-4233	
Clinicaltrials.gov identifier：NCT02906930 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1177-5112 IND number：114,464 EudraCT number：2015-005622-19 Japanese registration number：JapicCTI-163384
治験の標題： PIONEER-1－Monotherapy 食事・運動療法のみで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、プラセボに対する経口セマグルチドの有効性及び安全性を検討する、26 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	
治験責任医師名： 本試験では、93 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 • [redacted], United States • [redacted], Czech Republic	
治験実施施設： 本試験は以下の 9 ヵ国の 93 施設で実施された： アルジェリア：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ブルガリア：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） チェコ共和国：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 日本：6 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） メキシコ：2 施設（スクリーニング実施施設）／2 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ロシア：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） セルビア：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） トルコ：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：53 施設（スクリーニング実施施設）／48 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2016 年 9 月 20 日 終了日（主要）：2017 年 10 月 30 日 終了日（国際）：2017 年 12 月 8 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相

Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 1 月 30 日時点の臨床データベース及び安全性データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2018 年 6 月 20 日	
本試験の科学的背景及び根拠： プラセボ対照、単独療法の本試験は、試験への組入れ時に食事・運動療法のみで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、意図した 3 用量（3、7 及び 14 mg）の経口セマグルチドの臨床的効果を評価するためにデザインされた。本試験は、第 3a 相開発プログラム（PIONEER）の一部であり、単独療法の適応を支持する試験として実施された。 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。	
目的： **主要目的** • 食事・運動療法のみで治療中の2 型糖尿病患者を対象として、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与の血糖コントロールに対する効果をプラセボの1日1回投与と比較検討する。 **副次的目的** • 食事・運動療法のみで治療中の2 型糖尿病患者を対象として、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与の体重に対する効果をプラセボの1日1回投与と比較検討する。 • 食事・運動療法のみで治療中の2 型糖尿病患者を対象として、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与の安全性及び忍容性をプラセボの1日1回投与と比較検討する。	
治験方法： 本試験は、試験への組入れ時に食事・運動療法のみで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討する、26 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設共同試験であった。 各被験者の最大の総試験参加期間は約 33 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 週間の投与期間及び 5 週間の事後調査期間が含まれた。被験者は、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg ならびにプラセボの投与群のいずれかに、1:1:1:1 の割合で無作為割り付けされた。無作為割り付けは、国（日本／日本以外）により層別化した。 被験者は用量漸増法に従い、3 mg から投与を開始し、最終の維持用量に到達するまで 4 週間ごとに用量を漸増した。用量漸増はすべての投与群及び用量について盲検化された。適用された投与条件については、以下の被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照のこと。 被験者は治験実施施設に 8 回来院することとした。加えて、無作為割り付けの 2 週間後に治験責任医師との 1 回の電話コンタクトが予定された。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することが可能であった。早期に治験薬の投与を中止した被験者や追加の糖尿病薬を開始した被験者を含めた、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためのあらゆる努力がなされた。	

計画及び解析された被験者数：

計 704 例が無作為割り付けされるように計画された。1006 例がスクリーニングを受け、703 例が無作為割り付けされた。全体として、無作為割り付けされた被験者の 94.3%が試験を完了した。

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened					1006
Screening failures					303
Randomised	175	175	175	178	703
Exposed (FAS and SAS)	175 (100)	175 (100)	175 (100)	178 (100)	703 (100)
Treatment completers [1]	163 (93.1)	157 (89.7)	151 (86.3)	159 (89.3)	630 (89.6)
Without rescue medication	152 (86.9)	153 (87.4)	149 (85.1)	134 (75.3)	588 (83.6)
With rescue medication	11 (6.3)	4 (2.3)	2 (1.1)	25 (14.0)	42 (6.0)
Trial completers [3]	169 (96.6)	161 (92.0)	163 (93.1)	170 (95.5)	663 (94.3)
Premature trial product discontinuation	12 (6.9)	18 (10.3)	24 (13.7)	19 (10.7)	73 (10.4)
Adverse event(s)	4 (2.3)	7 (4.0)	13 (7.4)	4 (2.2)	28 (4.0)
Violation of in-/excl. criteria	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	3 (0.4)
Participation in another trial [2]	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (0.3)
Subject withdrawal from trial	0	5 (2.9)	5 (2.9)	3 (1.7)	13 (1.8)
Other	5 (2.9)	5 (2.9)	5 (2.9)	12 (6.7)	27 (3.8)
Withdrawal from trial	6 (3.4)	14 (8.0)	12 (6.9)	8 (4.5)	40 (5.7)

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性（日本のみ：同意取得時点で 20 歳以上の男性又は女性、アルジェリアのみ：同意取得時点で 19 歳以上の男性又は女性）。スクリーニングの 30 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.0%以上、9.5%以下（53 mmol/mol 以上、80 mmol/mol 以下）。スクリーニングの 30 日以上前から食事・運動療法を受けている。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍超の被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、糖尿病又は肥満に対する治療薬の投与を受けた被験者〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は除く〕。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者（無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底

検査により確認する）。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設閉鎖、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7 及び 14 mg）は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。すべての経口セマグルチド錠とプラセボ錠は外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：F2RC011（2017 年 8 月 22 日）、F2RC015（2017 年 8 月 23 日）、F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC004（2018 年 1 月 19 日）、F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、F2RC028（2018 年 8 月 25 日）、F2RC013（2018 年 3 月 3 日）、F2RC017（2018 年 3 月 7 日）。

投与期間：

26 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与のプラセボ（経口投与）錠は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。すべてのプラセボ（経口投与）錠はセマグルチド錠（すべての用量）と外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。

プラセボ（経口投与）のロット番号（有効期限）：F2RC011（2018 年 1 月 11 日）、F2RC010（2018 年 2 月 4 日）、F2RC023（2018 年 6 月 27 日）。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週（26 週とは無作為割り付け後 26 週を指す）までの変化量。検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）のベースラインから 26 週までの変化量。補足的セカンダリーエンドポイント：空腹時血糖値のベースラインから 26 週までの変化量。26 週に HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満（はい／いいえ）。

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数。重大な又は血糖値確定症候性低血糖の件数。

統計手法：

Estimand

有効性の各エンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）及び副次的 estimand（仮想 estimand）を治験実施計画書で定義した。これらの estimand は、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各 estimand の目的を以下に示す。「治療方針」及び「仮想」の用語は、ICH-E9 の補遺（案）の用語に基づいている。

主要 estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む治療効果（経口セマグルチド vs.プラセボ）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。この estimand は、経口セマグルチドの集団レベルでの効果の推定を目的としており、対象患者集団における治療方針の決定に関わる人（規制当局等）に関連すると考えられる。

副次的 estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド vs. プラセボ）を評価する（on-treatment の原則）。この仮想 estimand は、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者にあてはまるシナリオの一つを反映しており、この estimand は、予想される達成可能な治療効果に基づいて患者ごとに臨床的な決定を行う医師に関連すると考えられる。

解析対象集団

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。
安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間
有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間**：レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。
- **On-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。
- **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。

有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出
症例数は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、治療方針 estimand を用いた経口セマグルチドのすべての用量のプラセボに対する優越性の検証の検出力について、90%以上を確保するように設定した。症例数の算出は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）の結果に基づいており、セマグルチド（皮下投与）第 2 相試験（NN9535-1821）の結果も参照した。計 704 例が 1:1:1:1 の比率で無作為割り付けされるように計画された。

エンドポイント及び統計解析
検証的エンドポイント
プライマリーエンドポイント：HbA1c（%）のベースラインから 26 週までの変化量
プライマリーエンドポイントの主要解析では、治療方針 estimand について、FAS に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群及び地域を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析された。事前に規定した 3 つの感度分析は、治療方針 estimand について、主要解析の結論の安定性を検討するために実施した。Pattern mixture モデルに基づく 2 つの感度分析では、主要解析と異なる欠測データの仮定を用いた。主要解析の統計的推論を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するために、tipping point 解析を実施した。
さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。副次的 estimand の解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づいた。この解析では、26 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。また、独立変数は、カテゴリカルな固定効果として投与群及び地域、共変量としてベースライン HbA1c であり、いずれの変数も来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者からの測定値は独立と仮定し、無構造共分散行列を用いた。仮想 estimand について、感度分析として Tipping point 解析が事前

に規定された。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）のベースラインから 26 週までの変化量
各 estimand について、検証的セカンダリー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手法で解析されるが、共変量としてベースラインの体重を用いた。

統計的検定方法及び仮説：治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価における検定の多重性に対し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に優越性が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント
有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、各 estimand について解析された：

- 空腹時血糖値のベースラインから 26 週までの変化量については、プライマリーエンドポイントと同様の手法で解析
- 26 週に HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満を達成したかどうか（はい／いいえ）については、欠測データを考慮するために多重補完を用いたロジスティック回帰モデルで解析

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、SAS を対象とし、on-treatment 観察期間及び in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。これらのエンドポイントの評価には記述統計量を用いた。

- 治験薬投与下（最大約 31 週間まで）で発現した有害事象の発現件数
- 治験薬投与下（最大約 31 週間まで）で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数

被験者背景：

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N(%)
Number of subjects	175	175	175	178	703
Sex					
N	175 (100)	175 (100)	175 (100)	178 (100)	703 (100)
Female	86 (49.1)	82 (46.9)	89 (50.9)	89 (50.0)	346 (49.2)
Male	89 (50.9)	93 (53.1)	86 (49.1)	89 (50.0)	357 (50.8)
Age group (years)					
N	175 (100)	175 (100)	175 (100)	178 (100)	703 (100)
18 <= to < 65	136 (77.7)	135 (77.1)	144 (82.3)	145 (81.5)	560 (79.7)
65 <= to < 75	33 (18.9)	35 (20.0)	29 (16.6)	29 (16.3)	126 (17.9)
75 <= to < 85	6 (3.4)	5 (2.9)	2 (1.1)	4 (2.2)	17 (2.4)
85 <=	0	0	0	0	0
Race					
N	175 (100)	175 (100)	175 (100)	178 (100)	703 (100)
White	135 (77.1)	131 (74.9)	130 (74.3)	132 (74.2)	528 (75.1)
Black or African American	6 (3.4)	11 (6.3)	10 (5.7)	10 (5.6)	37 (5.3)
Asian	31 (17.7)	30 (17.1)	29 (16.6)	31 (17.4)	121 (17.2)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.1)
Other	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.3)	4 (2.2)	12 (1.7)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m^2)					
N	175 (100)	175 (100)	175 (100)	178 (100)	703 (100)
Normal (90 <=)	135 (77.1)	117 (66.9)	128 (73.1)	138 (77.5)	518 (73.7)
Mild RI (60 <= to < 90)	39 (22.3)	57 (32.6)	45 (25.7)	38 (21.3)	179 (25.5)
Moderate RI (30 <= to < 60)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (0.9)
Severe RI (15 <= to < 30)	0	0	0	0	0
ESRD (< 15)	0	0	0	0	0

	Oral sema 3 mg Mean (SD)	Oral sema 7 mg Mean (SD)	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age, years	55 (11)	56 (11)	54 (11)	54 (11)	55 (11)
Body weight, kg	86.9 (21.0)	89.0 (21.8)	88.1 (22.1)	88.6 (23.4)	88.1 (22.1)
BMI, kg/m^2	31.8 (6.3)	31.6 (6.4)	31.7 (6.6)	32.2 (6.9)	31.8 (6.6)
Waist circumference, cm	103.7 (15.5)	104.1 (15.4)	104.2 (15.5)	104.7 (16.4)	104.2 (15.7)
HbA1c, %	7.9 (0.7)	8.0 (0.6)	8.0 (0.7)	7.9 (0.7)	8.0 (0.7)
HbA1c, mmol/mol	63 (8)	64 (7)	64 (8)	63 (7)	63 (8)
FPG, mmol/L	8.78(2.35)	8.98(2.34)	8.77(2.17)	8.88(2.16)	8.85(2.25)
FPG, mg/dL	158.3 (42.3)	161.9 (42.2)	158.1 (39.2)	160.0 (38.9)	159.6 (40.6)
Diabetes duration, years	3.8(5.3)	3.6 (5.1)	3.4 (4.4)	3.4 (4.6)	3.5 (4.9)

Abbreviations: N: number of subjects, %: proportion of subjects, SD: standard deviation, BMI: Body Mass Index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, FPG: fasting plasma glucose, RI: renal impairment, sema: semaglutide.

有効性の結果：
本試験では、治療効果の異なる側面を検討するための事前に規定した2つのestimand（統計解析の項参照）について、プラセボに対する経口セマグルチドの有効性を推定した。以下に示す治療方針estimand（主要estimand）の結果は、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含むプラセボに対する経口セマグルチドの治療効果を反映している（ITTの原則）。仮想estimand（副次的estimand）の結果は、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した治療効果を反映した（on-treatmentの原則）。

プライマリーエンドポイント：HbA1c（%）の変化量
HbA1c の低下について、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg のプラセボに対する優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。
各 estimand について、HbA1c のベースラインから 26 週までの低下量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各群（すべての用量）で統計的に有意に大きかった。
群差（セマグルチド - プラセボ）の推定値は以下のとおりであった（治療方針 estimand／仮想 estimand）

- 経口セマグルチド 14 mg 群： −1.1%（95%信頼区間[−1.3; −0.9]）／−1.4 %（95%信頼区間[−1.7; −1.2]）
- 経口セマグルチド 7 mg 群： −0.9%（95%信頼区間[−1.1; −0.6]）／−1.2%（95%信頼区間[−1.5; −1.0]）
- 経口セマグルチド 3 mg 群： −0.6%（95%信頼区間[−0.8; −0.4]）／ −0.7 %（95%信頼区間[−0.9; −0.5]）

仮想 estimand で推定された治療効果にレスキュー治療薬による交絡はない（なお、レスキュー治療薬の使用頻度はプラセボ群に無作為割り付けされた被験者で高かった）。したがって、予想されたとおり、プラセボと比較した経口セマグルチドの HbA1c に対する効果は、仮想 estimand に比べ治療方針 estimand で小さかった。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）の変化量
体重の減少について、経口セマグルチド 14 mg のプラセボに対する優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。
各 estimand について、体重のベースラインから 26 週の減少量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。仮想 estimand では、経口セマグルチド 7 mg 群についても、減少量はプラセボ群と比較して統計的に有意に大きかった。
群差（セマグルチド - プラセボ）の推定値は以下のとおりであった（治療方針 estimand／仮想 estimand）

- 経口セマグルチド 14 mg 群： −2.3 kg（95%信頼区間[−3.1; −1.5]）／−2.6 kg（95%信頼区間[−3.4; −1.8]）
- 経口セマグルチド 7 mg 群： −0.9 kg（95%信頼区間[−1.9; 0.1]）／−1.0 kg（95%信頼区間[−1.8; −0.2]）
- 経口セマグルチド 3 mg 群： −0.1 kg（95%信頼区間[−0.9; 0.8]）／ −0.2 kg（95%信頼区間[−1.0; 0.6]）

有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

HbA1c における経口セマグルチドのプラセボに対する優越性は、血糖コントロール及び糖代謝に関連した有効性のセカンダリーエンドポイント（治療方針 estimand の 26 週の結果）によって裏付けられた。

- 米国糖尿病学会（ADA）及び米国臨床内分泌学会（AACE）の HbA1c の治療目標値を達成した被験者の割合、ならびに低血糖及び体重増加がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群で高かった。
  - HbA1c 7.0%未満（ADA）：経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群ならびにプラセボ群で 55.1%、68.8%及び 76.9%ならびに 31.0%
  - HbA1c 6.5%以下（AACE）：経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群ならびにプラセボ群で 35.9%、47.5%及び 63.8%ならびに 17.9%
  - 低血糖及び体重増加がなく HbA1c 7.0%未満：経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群ならびにプラセボ群で 37.1%、56.9%及び 68.8%ならびに 23.2%
  - 各目標値に関するオッズ比（推定値）に基づき、プラセボ群と経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群との間にみられた違いは統計的に有意であった。
- 追加の糖尿病薬を開始するまでの時間は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの全用量群で長かった。経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg のプラセボに対するハザード比に基づき、投与群間に統計的な有意差が認められた。
- プラセボ群と比較して経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群において、空腹時血糖値〔群差はそれぞれ-0.72、-1.37 及び-1.64 mmol/L（-12.9、-24.6 及び-29.6 mg/dL）〕及び 7 点血糖自己測定値の平均〔群差はそれぞれ-1.3、-1.6 及び-1.8 mmol/L（-22.7、-28.1 及び-32.6 mg/dL）〕は統計的に有意に改善した。また HOMA-B（β細胞機能）についても同様であった。
- プラセボ群と比較して経口セマグルチドの一部において、空腹時インスリン、プロインスリン、グルカゴン、C-ペプチド、HOMA-IR（インスリン抵抗性）、7 点血糖自己測定値の平均及び食後血糖増加量に統計的に有意な改善がみられた。

体重における経口セマグルチドのプラセボに対する優越性は、体重に関連した有効性のセカンダリーエンドポイントによって裏付けられた（治療方針 estimand の 26 週の結果）。

- 体重減少率が 5%以上又は 10%以上を達成した被験者の割合について、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群でプラセボ群よりもより大きいことが認められた。
  - 体重減少率が 5%以上：経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群ならびにプラセボ群で 19.6%、26.9%及び 41.3%ならびに 14.9%
  - 体重減少率が 10%以上：経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の各群ならびにプラセボ群で 2.4%、8.1%及び 14.4%ならびに 1.2%
  - 各エンドポイントに関するオッズ比（推定値）に基づき、プラセボ群と経口セマグルチド 7 群及び 14 mg 群との間にみられた違いは統計的に有意であった。
- プラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群において、BMI（kg/m^2）（群差はそれぞれ−0.3 及び −0.9）及びウエスト周囲径（群差はそれぞれ−1.1 及び −3.0 cm）に統計的に有意な低下がみられた。

プラセボと比較して経口セマグルチドで統計的に有意な変化がみられたその他の項目は以下のとおりである：

- CRP 値の低下（経口セマグルチド 7 及び 14 mg）
- 総コレステロール、LDL コレステロール及び中性脂肪の改善（経口セマグルチド 14 mg）

安全性の結果：

有害事象（注目すべき安全性領域の有害事象を含む）

有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチドの各群とプラセボ群で同様であった。

- 経口セマグルチド 3 mg 群：57.7%、7 mg 群：53.1%及び 14 mg 群：56.6%ならびにプラセボ群：55.6%

- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の事象はほとんどなかった。

経口セマグルチドの各群及びプラセボ群で重篤な有害事象を報告した被験者の割合は低く、群間で同様であった。特定の事象が多く発現することはなかった。
- 経口セマグルチド 3 mg 群：2.9%、7 mg 群：1.7%及び 14 mg 群：1.1%ならびにプラセボ群：4.5%
- 経口セマグルチド 14 mg 群 1 例が治験薬の最終投与後 42 日に死亡した。

経口セマグルチド 3 mg 群及びプラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で、有害事象のために治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合が高かった。この違いは胃腸障害の有害事象によるものであった。
- 経口セマグルチド 3 mg 群：2.3%、7 mg 群：4.0%及び 14 mg 群：7.4%ならびにプラセボ群：2.2%

胃腸障害の有害事象はプラセボ群と比較して経口セマグルチドの各群でより多く発現した。
- 経口セマグルチド 3 mg 群：25.1%、7 mg 群：18.3%及び 14 mg 群：31.4%ならびにプラセボ群：16.9%
- この違いは、悪心、嘔吐、下痢、便秘ならびに異なる種類の腹痛及び腹部不快感の事象がより多く発現したことによるものであった。
- 最も高頻度で発現した胃腸障害の有害事象は悪心であり、経口セマグルチドの各群の被験者の 5.1～16.0%（単位時間あたりの発現件数：13～45 件／100 人・年）、プラセボ群の被験者の 5.6%（単位時間あたりの発現件数：12 件／100 人・年）で認められた。大部分の悪心は軽度で一過性であった。

その他の注目すべき安全性領域の結果は以下の通りである。
- 乳酸アシドーシス、治験薬の乱用及び誤用又は治験薬を介した病原体の感染の疑いは認められなかった。
- 経口セマグルチドにおいて、腎障害、肝及び胆嚢関連障害、膵炎、心血管疾患、新生物、糖尿病網膜症、免疫原性、過量投与又は投薬過誤に関する安全性シグナルは認められなかった。
- プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各群（すべての用量）で稀な事象を報告した被験者の割合が多かった。稀な事象については、事象ごとに詳細に検討したが、安全性の問題はみられなかった。
- 低血糖の発現頻度は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドの各群においてわずかに高かった。
  - ノボ ノルディスク社の定義による重大な又は血糖値確定症候性低血糖：経口セマグルチド 3 mg 群：2.9%、7 mg 群：1.1%及び 14 mg 群：0.6%ならびにプラセボ群：0.6%
  - ADA の低血糖分類（全体）：経口セマグルチド 3 mg 群：8.6%、7 mg 群：6.3%及び 14 mg 群：4.0%ならびにプラセボ群：1.1%
  - 3 件の低血糖が夜間に発現した（いずれも経口セマグルチド 7 mg 群）
  - 1 例（経口セマグルチド 7 mg 群）が重大な低血糖を発現した。

臨床検査項目の評価

経口セマグルチドの治療によりアミラーゼ及びリパーゼに用量依存的な増加が認められ、その増加はプラセボ群と比較して統計的に有意であった。ベースラインからの変化量（on-treatment 観察期間）の推定値は以下の通りであった。
- アミラーゼ：経口セマグルチド 3 mg 群：4%、7 mg 群：10%及び 14 mg 群：12%ならびにプラセボ群：-2%
- リパーゼ：経口セマグルチド 3 mg 群：12%、7 mg 群：27%及び 14 mg 群：33%ならびにプラセボ群：-1%

その他の臨床検査パラメータ（注目すべき安全性領域の一部として特に評価された eGFR、肝のパラメータ、カルシトニン及びクレアチンキナーゼを含む）に変化はみられなかった。
経口セマグルチドの治療による乳酸レベルの上昇はみられず、経口セマグルチドの各群とプラセボ群の間

で違いはみられなかった。また、SNAC 曝露量と乳酸レベルとの間に相関関係は認められなかった。

抗セマグルチド抗体
3 例が抗セマグルチド抗体陽性であった（経口セマグルチド 3 mg 群で 2 例、7 mg 群で 1 例）。3 例すべてにおいて内因性 GLP-1 に対する交叉抗体が陽性であった。そのうち 1 例は抗セマグルチド中和抗体陽性であった。3 例のいずれにおいても、*in-vitro* で GLP-1 に対する中和作用は認められなかった。

バイタルサイン
経口セマグルチドによる治療により、血圧がやや低下し（収縮期血圧：4～5 mmHg 及び拡張期血圧：1 mmHg）、脈拍数がわずかに増加した（0～3 拍／分）。経口セマグルチド 14 mg 群の脈拍数がプラセボ群と比較して統計的に有意に増加していたことを除いては、これらの変化量とプラセボ群でみられた変化量（収縮期血圧が 2 mmHg 及び拡張期血圧が 1 mmHg 低下、脈拍数に変化なし）に統計的な違いはみられなかった。
心電図の結果に関して、経口セマグルチドの各群とプラセボ群で違いはみられなかった。

身体所見
「異常、臨床的に問題あり」と判定された身体所見又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 26 週）を有する被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で違いはみられなかった。

全体の結論：
本単独療法試験では、試験への組入れ時に食事・運動療法のみで治療中の2型糖尿病患者において、26週での血糖コントロールの改善（経口セマグルチド3、7及び14 mg）ならびに体重の減少（14 mgのみ）について、経口セマグルチドのプラセボに対する優越性を検証した。
26 週間の経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg による治療は、プラセボと比較して安全で忍容性は良好であり、安全性及び忍容性プロファイルはその他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.27.2 有害事象（全集団）

表2.7.6.27.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	175				175				175				178			
Exposure time (years)	101				98				96				101			
Events	101	(57.7)	290	287	93	(53.1)	258	263	99	(56.6)	304	315	99	(55.6)	263	261
胃腸障害	44	(25.1)	85	84	32	(18.3)	77	78	55	(31.4)	109	113	30	(16.9)	45	45
悪心	14	(8.0)	17	17	9	(5.1)	13	13	28	(16.0)	43	45	10	(5.6)	12	12
嘔吐	5	(2.9)	5	5	8	(4.6)	11	11	12	(6.9)	15	16	4	(2.2)	4	4
下痢	15	(8.6)	18	18	9	(5.1)	9	9	9	(5.1)	10	10	4	(2.2)	4	4
便秘	6	(3.4)	6	6	6	(3.4)	6	6	7	(4.0)	8	8	4	(2.2)	4	4
腹部不快感	4	(2.3)	4	4	0				6	(3.4)	9	9	1	(0.6)	1	1
上腹部痛	7	(4.0)	8	8	4	(2.3)	6	6	4	(2.3)	4	4	3	(1.7)	3	3
おくび	0				2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3	0			
胃食道逆流性疾患	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3	1	(0.6)	1	1
歯痛	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3	5	(2.8)	5	5
腹部膨満	2	(1.1)	3	3	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3	2	(1.1)	3	3
腹痛	4	(2.3)	5	5	6	(3.4)	6	6	2	(1.1)	3	3	1	(0.6)	1	1
胃炎	2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
口内乾燥	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2
消化性潰瘍	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
変色便	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
便意切迫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
下腹部痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
過敏性腸症候群	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
逆流性胃炎	2	(1.1)	2	2	0				0				0			
急性膵炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
鼓腸	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0				0			
口内炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
歯の脱落	0				0				0				1	(0.6)	1	1
痔核	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
消化不良	2	(1.1)	3	3	7	(4.0)	9	9	0				0			
心窩部不快感	0				0				0				1	(0.6)	1	1
軟便	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
慢性胃炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
裂孔ヘルニア	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
肛門周囲痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
膵嚢胞	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
鼡径ヘルニア	0				0				0				1	(0.6)	1	1
齲歯	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
感染症および寄生虫症	42	(24.0)	56	55	29	(16.6)	37	38	33	(18.9)	40	41	39	(21.9)	49	49
インフルエンザ	9	(5.1)	9	9	5	(2.9)	5	5	4	(2.3)	4	4	2	(1.1)	2	2
ウイルス性気道感染	0				0				3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3
咽頭炎	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	3	3	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3
上咽頭炎	10	(5.7)	11	11	11	(6.3)	11	11	3	(1.7)	4	4	6	(3.4)	7	7
尿路感染	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3	5	(2.8)	5	5
鼻炎	0				0				2	(1.1)	3	3	1	(0.6)	1	1
副鼻腔炎	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3
膀胱炎	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2	0			
ウイルス感染	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0			
ジカウイルス感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
レンサ球菌性咽頭炎	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
胃腸炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
咽頭扁桃炎	1	(0.6)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	0			
気管支炎	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3
気道感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
結膜炎	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
口腔ヘルペス	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
細菌性咽頭炎	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
細菌性腎盂腎炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
上気道感染	5	(2.9)	7	7	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0			
帯状疱疹	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
中耳炎	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
肺炎	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
毛包炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
ウイルス性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
ウイルス性消化管感染	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
ヘリコバクター感染	0			0			0			1 (0.6)	1	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
感染性皮膚嚢腫	0			0			0			1 (0.6)	1	1
眼感染	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
寄生虫感染	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
急性腎盂腎炎	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
急性副鼻腔炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
股部白癬	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
喉頭炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
細菌性耳感染	0			0			0			1 (0.6)	1	1
歯感染	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
歯肉炎	2 (1.1)	2	2	0			0			0		
歯膿瘍	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	2
耳感染	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
穿孔性虫垂炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
足部白癬	0			0			0			1 (0.6)	1	1
単純ヘルペス	0			0			0			1 (0.6)	1	1
蓄膿	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
爪真菌症	0			0			0			1 (0.6)	1	1
乳房膿瘍	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
膿痂疹	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肺感染	0			0			0			1 (0.6)	1	1
鼻喉頭炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
蜂巣炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
慢性副鼻腔炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
腟感染	2 (1.1)	2	2	0			0			1 (0.6)	1	1
代謝および栄養障害	14 (8.0)	15	15	11 (6.3)	11	11	17 (9.7)	19	20	16 (9.0)	18	18
食欲減退	2 (1.1)	2	2	3 (1.7)	3	3	9 (5.1)	9	9	1 (0.6)	1	1
脂質異常症	5 (2.9)	5	5	2 (1.1)	2	2	4 (2.3)	4	4	7 (3.9)	7	7
ビタミンＤ欠乏	0			0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
２型糖尿病	1 (0.6)	2	2	0			1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	3
高トリグリセリド血症	0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
低カリウム血性アルカローシス	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
高血糖	2 (1.1)	2	2	0			0			3 (1.7)	3	3
高脂血症	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	0			2 (1.1)	2	2
石灰沈着性関節周囲炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
低カリウム血症	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
低血糖	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
臨床検査	10 (5.7)	11	11	11 (6.3)	12	12	13 (7.4)	15	16	8 (4.5)	11	11
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	2	2	0			4 (2.3)	4	4	0		
Ｃ－反応性蛋白増加	0			0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
体重減少	0			0			2 (1.1)	2	2	0		
アミラーゼ増加	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
リパーゼ増加	2 (1.1)	2	2	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0		
血中コレステロール増加	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
高比重リポ蛋白減少	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
低比重リポ蛋白増加	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
乳房撮影異常	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
膵酵素増加	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
アミラーゼ異常	0			0			0			1 (0.6)	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
リパーゼ異常	0			0			0			1 (0.6)	1	1
レンサ球菌検査陽性	0			0			0			1 (0.6)	1	1
肝機能検査異常	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肝酵素上昇	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血圧上昇	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
血圧低下	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血中カルシトニン増加	0			0			0			2 (1.1)	2	2
血中クレアチニン増加	0			1 (0.6)	2	2	0			0		
血中トリグリセリド増加	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
甲状腺ホルモン増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
心電図ＱＴ延長	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心電図Q波	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心電図T波逆転	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
心電図異常	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
前立腺特異性抗原増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
平均赤血球容積増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	14 (8.0)	19	19	8 (4.6)	11	11	12 (6.9)	16	17	15 (8.4)	18	18
頚部痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
背部痛	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	3	2 (1.1)	2	2	3 (1.7)	3	3
変形性関節症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	2 (1.1)	2	2
関節硬直	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
関節痛	2 (1.1)	2	2	0			1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	3
関節滲出液	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
筋痙縮	0			0			1 (0.6)	2	2	0		
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
骨端症	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
四肢痛	4 (2.3)	5	5	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
脊椎痛	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
腱炎	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
滑液包炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
関節周囲炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
筋骨格系胸痛	0			0			0			1 (0.6)	1	1
筋骨格痛	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
筋肉痛	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
骨痛	0			0			0			1 (0.6)	1	1
側腹部痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
足底筋膜炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
足変形	0			0			0			1 (0.6)	2	2
弾発指	0			0			0			1 (0.6)	1	1
神経系障害	15 (8.6)	17	17	18 (10.3)	27	27	12 (6.9)	36	37	16 (9.0)	29	29
頭痛	6 (3.4)	7	7	10 (5.7)	16	16	9 (5.1)	31	32	9 (5.1)	12	12
浮動性めまい	6 (3.4)	6	6	2 (1.1)	3	3	2 (1.1)	3	3	1 (0.6)	7	7
傾眠	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
片頭痛	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0			
下肢静止不能症候群	0				0				0				1	(0.6)	1	1
感覚鈍麻	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
記憶障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
虚血性脳卒中	0				0				0				1	(0.6)	1	1
緊張性頭痛	0				0				0				1	(0.6)	1	1
頚腕症候群	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腰髄神経根障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
坐骨神経痛	1	(0.6)	1	1	0				0				2	(1.1)	2	2
失神寸前の状態	0				0				0				1	(0.6)	1	1
灼熱感	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
神経根障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
脳梗塞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
脳動脈硬化症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
半盲	0				0				0				1	(0.6)	1	1
味覚異常	0				0				0				1	(0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(5.1)	11	11	11	(6.3)	12	12	10	(5.7)	19	20	14	(7.9)	16	16
口腔咽頭痛	1	(0.6)	1	1	4	(2.3)	4	4	3	(1.7)	4	4	2	(1.1)	2	2
咳嗽	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	3	3	2	(1.1)	2	2
上気道の炎症	2	(1.1)	2	2	4	(2.3)	5	5	2	(1.1)	4	4	1	(0.6)	1	1
くしゃみ	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
しゃっくり	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アレルギー性呼吸器疾患	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アレルギー性鼻炎	0				0				1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3
呼吸障害	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
低酸素症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
鼻閉	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
鼻漏	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
咽喉刺激感	0				0				0				1	(0.6)	1	1
急性呼吸不全	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
湿性咳嗽	0				0				0				1	(0.6)	1	1
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
肺塞栓症	0				0				0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
鼻出血	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
副鼻腔嚢胞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
喘息	0				1	(0.6)	1	1	0				3	(1.7)	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(7.4)	14	14	12	(6.9)	13	13	7	(4.0)	10	10	2	(1.1)	2	2
無力症	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3	0			
発熱	0				2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	4	4	1	(0.6)	1	1
インフルエンザ様疾患	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
乾燥症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
疼痛	4	(2.3)	4	4	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
悪寒	0				2	(1.1)	2	2	0				0			
胸痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
倦怠感	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
疲労	3	(1.7)	3	3	2	(1.1)	2	2	0				0			
非心臓性胸痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
末梢腫脹	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
末梢性浮腫	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
冷感	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
眼障害	7	(4.0)	8	8	13	(7.4)	14	14	6	(3.4)	7	7	17	(9.6)	21	21
糖尿病網膜症	1	(0.6)	1	1	5	(2.9)	5	5	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2
黄斑円孔	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
黄斑変性	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
近視	0				0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2
白内障	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2
老視	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	5	(2.8)	5	5
遠視	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
加齢黄斑変性	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
核性白内障	0				0				0				1	(0.6)	1	1
乾性加齢黄斑変性	0				0				0				1	(0.6)	1	1
眼乾燥	0				2	(1.1)	2	2	0				0			
眼刺激	0				0				0				1	(0.6)	1	1
眼痛	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
眼瞼下垂	0			0			0			1 (0.6)	1	1
結膜出血	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
高血圧性網膜症	0			2 (1.1)	2	2	0			1 (0.6)	1	1
硝子体剥離	0			0			0			1 (0.6)	1	1
硝子体浮遊物	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
霧視	0			0			0			1 (0.6)	1	1
乱視	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
緑内障	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
血管障害	7 (4.0)	7	7	6 (3.4)	8	8	5 (2.9)	5	5	8 (4.5)	8	8
高血圧	4 (2.3)	4	4	4 (2.3)	5	5	4 (2.3)	4	4	6 (3.4)	6	6
低血圧	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
ほてり	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
ショック	0			0			0			1 (0.6)	1	1
血腫	0			0			0			1 (0.6)	1	1
高血圧クリーゼ	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢静脈疾患	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
末梢冷感	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	11 (6.3)	11	11	10 (5.7)	12	12	5 (2.9)	7	7	8 (4.5)	12	12
挫傷	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	3	2 (1.1)	2	2
誤薬投与	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
上顆炎	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
転倒	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	2	2	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
肉離れ	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
過量投与	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
外傷後疼痛	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
交通事故	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
四肢損傷	2 (1.1)	2	2	0			0			0		
手首関節骨折	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
節足動物刺傷	0			2 (1.1)	2	2	0			0		
節足動物咬傷	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
創傷	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
足関節部骨折	0			1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
第２度熱傷	0				0				0				1	(0.6)	1	1
頭蓋脳損傷	0				0				0				1	(0.6)	1	1
粉砕骨折	0				0				0				1	(0.6)	1	1
裂傷	0				0				0				1	(0.6)	1	1
労働災害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肋骨骨折	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
腱損傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腱断裂	0				0				0				1	(0.6)	1	1
靭帯捻挫	1	(0.6)	1	1	0				0				2	(1.1)	2	2
心臓障害	5	(2.9)	5	5	5	(2.9)	5	5	4	(2.3)	4	4	1	(0.6)	1	1
頻脈	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2	0			
拡張機能障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
心筋梗塞	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
狭心症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
左室肥大	2	(1.1)	2	2	0				0				0			
心室性期外収縮	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心房細動	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
大動脈弁狭窄	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
動悸	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
洞性徐脈	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
洞性不整脈	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮膚および皮下組織障害	5	(2.9)	5	5	6	(3.4)	6	6	4	(2.3)	7	7	9	(5.1)	11	11
そう痒症	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1
間擦疹	0				0				1	(0.6)	2	2	0			
爪床の炎症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
発疹	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
皮膚浮腫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
そう痒性皮疹	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
アトピー性皮膚炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
アレルギー性皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
異汗性湿疹	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
乾癬	0				0				0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管浮腫	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
湿疹	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
水疱	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
接触皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
脱毛症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
皮膚乾燥	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮膚潰瘍	0				0				0				1	(0.6)	1	1
皮膚嚢腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
蕁麻疹	0				0				0				1	(0.6)	2	2
肝胆道系障害	2	(1.1)	3	3	0				2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	4	4
脂肪肝	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3
非アルコール性脂肪性肝炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
肝脾腫大	0				0				0				1	(0.6)	1	1
急性胆嚢炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
胆石症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
耳および迷路障害	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	4	4	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2
回転性めまい	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2	0			
耳垢栓塞	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
耳痛	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
突発性難聴	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
精神障害	3	(1.7)	3	3	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	3	3	2	(1.1)	3	3
不眠症	2	(1.1)	2	2	0				2	(1.1)	2	2	0			
抑うつ気分	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
うつ病	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
ストレス	0				0				0				1	(0.6)	2	2
幻視	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
怒り	0				0				0				1	(0.6)	1	1
血液およびリンパ系障害	5	(2.9)	8	8	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
白血球減少症	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
リンパ球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
リンパ節症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
血小板減少症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
好中球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
単球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
貧血	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2
腎および尿路障害	3	(1.7)	3	3	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	4	4
尿細管間質性腎炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
急性腎障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
腎結石症	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
腎仙痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
腎嚢胞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
尿路結石	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
排尿困難	0				0				0				1	(0.6)	1	1
慢性腎臓病	1	(0.6)	1	1	0				0				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	(1.1)	3	3	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	4	4
大腸腺腫	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
浸潤性乳管癌	0				0				0				1	(0.6)	1	1
腎血管筋脂肪腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
前立腺癌第２期	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
乳頭様甲状腺癌	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
肺神経内分泌腫瘍	0				0				0				1	(0.6)	1	1
副腎新生物	0				0				0				1	(0.6)	1	1
扁平上皮癌	0				0				0				1	(0.6)	1	1
外科および内科処置	0				2	(1.1)	2	2	0				0			
口蓋形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
縫合	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
陰嚢嚢胞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
外陰膣そう痒症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
乳房腫瘤	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
勃起不全	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
内分泌障害	0				1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2
亜急性甲状腺炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
甲状腺腫瘤	0				0				0				1	(0.6)	1	1
甲状腺嚢腫	0				0				0				1	(0.6)	1	1
免疫系障害	2	(1.1)	2	2	0				0				0			
季節性アレルギー	2	(1.1)	2	2	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	175			175			175			178		
Exposure time (years)	101			98			96			101		
Events	5 (2.9)	8	8	3 (1.7)	5	5	2 (1.1)	2	2	8 (4.5)	9	9
感染症および寄生虫症	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
細菌性腎盂腎炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
急性腎盂腎炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
穿孔性虫垂炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
心臓障害	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
心筋梗塞	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
胃腸障害	1 (0.6)	2	2	0			0			0		
急性膵炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
腹痛	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
外科および内科処置	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
口蓋形成	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肝胆道系障害	1 (0.6)	2	2	0			0			0		
急性胆嚢炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
胆石症	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
血管障害	0			0			0			1 (0.6)	1	1
ショック	0			0			0			1 (0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
急性呼吸不全	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肺塞栓症	0			0			0			1 (0.6)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
肋骨骨折	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	0				0				0				2	(1.1)	2	2
虚血性脳卒中	0				0				0				1	(0.6)	1	1
脳梗塞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
腎および尿路障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腎結石症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
精神障害	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
幻視	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
内分泌障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
亜急性甲状腺炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮膚および皮下組織障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
アレルギー性皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	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	(0.6)	2	2	0				0				2	(1.1)	2	2
浸潤性乳管癌	0				0				0				1	(0.6)	1	1
前立腺癌第２期	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
乳頭様甲状腺癌	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
肺神経内分泌腫瘍	0				0				0				1	(0.6)	1	1
臨床検査	0				0				0				1	(0.6)	1	1
血中カルシトニン増加	0				0				0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.2-3　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	175				175				175				178			
Exposure time (years)	101				98				96				101			
Events	4	(2.3)	7	7	7	(4.0)	13	13	13	(7.4)	24	25	4	(2.2)	6	6
胃腸障害	3	(1.7)	6	6	4	(2.3)	10	10	9	(5.1)	14	15	1	(0.6)	1	1
上腹部痛	0				1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3	1	(0.6)	1	1
悪心	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2	0			
下痢	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0			
便秘	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0			
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
腹部不快感	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腹部膨満	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
便意切迫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
嘔吐	0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0			
急性膵炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
腹痛	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0				0			
代謝および栄養障害	0				0				3	(1.7)	3	3	0			
食欲減退	0				0				3	(1.7)	3	3	0			
臨床検査	0				0				3	(1.7)	4	4	0			
アミラーゼ増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
リパーゼ増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
体重減少	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
膵酵素増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
無力症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
倦怠感	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
感染症および寄生虫症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
インフルエンザ	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
神経系障害	0				0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2
頭痛	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
失神寸前の状態	0				0				0				1	(0.6)	1	1
脳梗塞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
血管障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
ショック	0				0				0				1	(0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
肺塞栓症	0				0				0				1	(0.6)	1	1
耳および迷路障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
回転性めまい	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮膚および皮下組織障害	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
アレルギー性皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
湿疹	0				1	(0.6)	1	1	0				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	(0.6)	1	1	0				0				0			
乳頭様甲状腺癌	1	(0.6)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.2-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	175			175			175			178		
Exposure time (years)	101			98			96			101		
Events	35 (20.0)	81	80	38 (21.7)	84	86	53 (30.3)	138	143	27 (15.2)	46	46
胃腸障害	30 (17.1)	54	53	24 (13.7)	51	52	44 (25.1)	90	93	17 (9.6)	27	27
悪心	14 (8.0)	16	16	7 (4.0)	11	11	27 (15.4)	40	41	7 (3.9)	8	8
嘔吐	4 (2.3)	4	4	6 (3.4)	9	9	10 (5.7)	13	13	2 (1.1)	2	2
下痢	6 (3.4)	8	8	5 (2.9)	5	5	6 (3.4)	7	7	4 (2.2)	4	4
腹部不快感	2 (1.1)	2	2	0			5 (2.9)	8	8	0		
上腹部痛	6 (3.4)	6	6	3 (1.7)	3	3	4 (2.3)	4	4	2 (1.1)	2	2
便秘	2 (1.1)	2	2	5 (2.9)	5	5	4 (2.3)	4	4	4 (2.2)	4	4
おくび	0			1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	3	0		
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	3	3 (1.7)	3	3	1 (0.6)	1	1
腹部膨満	2 (1.1)	3	3	2 (1.1)	2	2	3 (1.7)	3	3	1 (0.6)	2	2
胃炎	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
口内乾燥	0			0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
腹痛	3 (1.7)	4	4	3 (1.7)	3	3	1 (0.6)	2	2	0		
便意切迫	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
逆流性胃炎	2 (1.1)	2	2	0			0			0		
急性膵炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
鼓腸	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
歯痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
消化不良	1 (0.6)	2	2	5 (2.9)	7	7	0			0		
心窩部不快感	0			0			0			1 (0.6)	1	1
軟便	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
慢性胃炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
神経系障害	3 (1.7)	5	5	5 (2.9)	6	6	8 (4.6)	16	17	3 (1.7)	5	5
頭痛	1 (0.6)	2	2	3 (1.7)	3	3	6 (3.4)	12	12	2 (1.1)	2	2
浮動性めまい	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	3	1 (0.6)	2	2
傾眠	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
感覚鈍麻	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
記憶障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
片頭痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
味覚異常	0				0				0				1	(0.6)	1	1
代謝および栄養障害	3	(1.7)	3	3	5	(2.9)	5	5	8	(4.6)	8	8	6	(3.4)	6	6
食欲減退	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3	8	(4.6)	8	8	1	(0.6)	1	1
２型糖尿病	0				0				0				3	(1.7)	3	3
高血糖	0				0				0				1	(0.6)	1	1
高脂血症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
低血糖	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
糖尿病	0				0				0				1	(0.6)	1	1
臨床検査	1	(0.6)	1	1	5	(2.9)	6	6	6	(3.4)	7	7	2	(1.1)	2	2
Ｃ－反応性蛋白増加	0				0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1
体重減少	0				0				2	(1.1)	2	2	0			
アミラーゼ増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
リパーゼ増加	0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	0			
膵酵素増加	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
肝機能検査異常	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血中カルシトニン増加	0				0				0				1	(0.6)	1	1
血中クレアチニン増加	0				1	(0.6)	2	2	0				0			
心電図ＱＴ延長	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(3.4)	6	6	4	(2.3)	4	4	3	(1.7)	4	4	0			
無力症	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3	0			
疼痛	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
倦怠感	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
疲労	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
末梢腫脹	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
末梢性浮腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
感染症および寄生虫症	4	(2.3)	5	5	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	3	3	1	(0.6)	1	1
胃腸炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
口腔ヘルペス	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿路感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
咽頭炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
上咽頭炎	1	(0.6)	2	2	0				0				0			
乳房膿瘍	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
副鼻腔炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
膣感染	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
心臓障害	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0			
心筋梗塞	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
頻脈	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
洞性不整脈	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
眼障害	0				4	(2.3)	4	4	1	(0.6)	1	1	0			
近視	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
糖尿病網膜症	0				4	(2.3)	4	4	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	2	2
筋痙縮	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
関節痛	0				0				0				1	(0.6)	1	1
四肢痛	0				0				0				1	(0.6)	1	1
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
白血球減少症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
リンパ節症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
血小板減少症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血管障害	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
高血圧	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
低血圧	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アレルギー性呼吸器疾患	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腎および尿路障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
尿細管間質性腎炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
精神障害	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	2	2	0		
不眠症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
抑うつ気分	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
幻視	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
耳および迷路障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
回転性めまい	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			1 (0.6)	2	2	0			0		
転倒	0			1 (0.6)	2	2	0			0		
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
乳房腫瘤	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
勃起不全	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	2
そう痒症	0			0			0			1 (0.6)	1	1
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
異汗性湿疹	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
水疱	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
免疫系障害	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
季節性アレルギー	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	175				175				175				178			
Exposure time (years)	101				98				96				101			
Events	8	(4.6)	17	17	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	6	6	5	(2.8)	7	7
胃腸障害	2	(1.1)	8	8	0				1	(0.6)	3	3	0			
おくび	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
悪心	2	(1.1)	3	3	0				1	(0.6)	1	1	0			
嘔吐	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
腹痛	1	(0.6)	2	2	0				0				0			
腹部膨満	1	(0.6)	2	2	0				0				0			
心臓障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
心筋梗塞	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
代謝および栄養障害	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
食欲減退	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
脂質異常症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
臨床検査	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
体重減少	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
感染症および寄生虫症	0				0				0				1	(0.6)	1	1
穿孔性虫垂炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
肝胆道系障害	1	(0.6)	2	2	0				0				0			
急性胆嚢炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
胆石症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
関節周囲炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.6)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
貧血	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
血管障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
ショック	0				0				0				1	(0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
肺塞栓症	0				0				0				1	(0.6)	1	1
神経系障害	1	(0.6)	1	1	0				0				2	(1.1)	2	2
坐骨神経痛	0				0				0				1	(0.6)	1	1
失神寸前の状態	0				0				0				1	(0.6)	1	1
浮動性めまい	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
精神障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
怒り	0				0				0				1	(0.6)	1	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）	2	(1.1)	3	3	0				0				1	(0.6)	1	1
浸潤性乳管癌	0				0				0				1	(0.6)	1	1
前立腺癌第２期	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
大腸腺腫	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
乳頭様甲状腺癌	1	(0.6)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	175				175				175				178			
Exposure time (years)	101				98				96				101			
Events	40	(22.9)	75	74	29	(16.6)	55	56	34	(19.4)	86	89	47	(26.4)	78	77
胃腸障害	12	(6.9)	17	17	9	(5.1)	16	16	17	(9.7)	28	29	11	(6.2)	15	15
悪心	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	6	(3.4)	7	7	3	(1.7)	3	3
下痢	4	(2.3)	4	4	2	(1.1)	2	2	4	(2.3)	4	4	1	(0.6)	1	1
上腹部痛	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	3	1	(0.6)	1	1
嘔吐	0				3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3	2	(1.1)	2	2
胃食道逆流性疾患	0				0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1
歯痛	0				2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3
腹痛	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2	0			
便秘	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0			
消化性潰瘍	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腹部膨満	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	2	2
便意切迫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
おくび	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
胃炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
下腹部痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
逆流性胃炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
急性膵炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
消化不良	1	(0.6)	2	2	1	(0.6)	1	1	0				0			
心窩部不快感	0				0				0				1	(0.6)	1	1
腹部不快感	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
慢性胃炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
鼡径ヘルニア	0				0				0				1	(0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	15	(8.6)	16	16	7	(4.0)	9	9	9	(5.1)	10	10	9	(5.1)	9	9
尿路感染	0				0				3	(1.7)	3	3	0			
インフルエンザ	2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	0			
ウイルス性気道感染	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
気管支炎	2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
口腔ヘルペス	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
細菌性咽頭炎	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
細菌性腎盂腎炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
副鼻腔炎	0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2
レンサ球菌性咽頭炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
咽頭炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
急性腎盂腎炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
急性副鼻腔炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
喉頭炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
歯膿瘍	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
耳感染	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
上咽頭炎	3	(1.7)	4	4	2	(1.1)	2	2	0				0			
上気道感染	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
蓄膿	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
中耳炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
乳房膿瘍	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
肺炎	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
蜂巣炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
膀胱炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.7)	3	3	2	(1.1)	3	3	5	(2.9)	7	7	4	(2.2)	4	4
変形性関節症	0				0				2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1
関節痛	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
関節滲出液	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
肩回旋筋腱板症候群	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
骨端症	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
四肢痛	2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
頚部痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
背部痛	0				1	(0.6)	2	2	0				1	(0.6)	1	1
代謝および栄養障害	5	(2.9)	5	5	0				5	(2.9)	7	7	5	(2.8)	5	5
食欲減退	0				0				2	(1.1)	2	2	0			
２型糖尿病	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
ビタミンＤ欠乏	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脂質異常症	2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2
低カリウム血性アルカローシス	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
糖尿病	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
高血糖	2	(1.1)	2	2	0				0				2	(1.1)	2	2
臨床検査	4	(2.3)	5	5	0				5	(2.9)	6	6	4	(2.2)	4	4
アミラーゼ増加	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
リパーゼ増加	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
体重減少	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
乳房撮影異常	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
膵酵素増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
レンサ球菌検査陽性	0				0				0				1	(0.6)	1	1
血中カルシトニン増加	0				0				0				2	(1.1)	2	2
心電図Ｔ波逆転	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
心電図異常	2	(1.1)	2	2	0				0				0			
前立腺特異性抗原増加	0				0				0				1	(0.6)	1	1
神経系障害	2	(1.1)	3	3	4	(2.3)	4	4	4	(2.3)	7	7	8	(4.5)	8	8
頭痛	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	4	4	2	(1.1)	2	2
浮動性めまい	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	3	3	0			
感覚鈍麻	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
記憶障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
虚血性脳卒中	0				0				0				1	(0.6)	1	1
緊張性頭痛	0				0				0				1	(0.6)	1	1
頚腕症候群	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腰髄神経根障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
坐骨神経痛	0				0				0				1	(0.6)	1	1
脳梗塞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
片頭痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
味覚異常	0				0				0				1	(0.6)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3	0			
無力症	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
インフルエンザ様疾患	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
悪寒	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
末梢腫脹	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
末梢性浮腫	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.6)	2	2	2	(1.1)	2	2	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	4	4
呼吸障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
口腔咽頭痛	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
低酸素症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アレルギー性鼻炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
急性呼吸不全	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
鼻閉	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
慢性閉塞性肺疾患	0				0				0				1	(0.6)	1	1
喘息	0				1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2
傷害、中毒および処置合併症	5	(2.9)	5	5	6	(3.4)	8	8	3	(1.7)	5	5	3	(1.7)	4	4
挫傷	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	2	2	0			
上顆炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
転倒	0				1	(0.6)	2	2	1	(0.6)	1	1	0			
肉離れ	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
外傷後疼痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
交通事故	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
四肢損傷	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
手首関節骨折	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
節足動物咬傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
創傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
足関節部骨折	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
第２度熱傷	0				0				0				1	(0.6)	1	1
粉砕骨折	0				0				0				1	(0.6)	1	1
裂傷	0				0				0				1	(0.6)	1	1
労働災害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肋骨骨折	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
腱損傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肝胆道系障害	0			0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
脂肪肝	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
非アルコール性脂肪性肝炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
眼障害	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	3	5 (2.8)	5	5
黄斑変性	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
近視	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
白内障	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
眼痛	0			0			0			1 (0.6)	1	1
眼瞼下垂	0			0			0			1 (0.6)	1	1
結膜出血	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
糖尿病網膜症	0			0			0			1 (0.6)	1	1
老視	0			0			0			1 (0.6)	1	1
血管障害	6 (3.4)	6	6	3 (1.7)	4	4	2 (1.1)	2	2	4 (2.2)	4	4
高血圧	3 (1.7)	3	3	2 (1.1)	3	3	2 (1.1)	2	2	4 (2.2)	4	4
ほてり	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
高血圧クリーゼ	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
低血圧	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
末梢静脈疾患	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
耳および迷路障害	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
回転性めまい	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
耳痛	0			0			0			1 (0.6)	1	1
精神障害	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
不眠症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
幻視	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	6 (3.4)	7	7
そう痒症	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
乾癬	0			0			0			1 (0.6)	1	1
血管浮腫	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
接触皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
皮膚潰瘍	0				0				0				1	(0.6)	1	1
蕁麻疹	0				0				0				1	(0.6)	2	2
外科および内科処置	0				2	(1.1)	2	2	0				0			
口蓋形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
縫合	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血液およびリンパ系障害	3	(1.7)	6	6	0				0				1	(0.6)	1	1
リンパ球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
リンパ節症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
好中球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
単球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
白血球減少症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
貧血	0				0				0				1	(0.6)	1	1
心臓障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心房細動	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腎および尿路障害	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	3	3
急性腎障害	0				0				0				1	(0.6)	1	1
腎結石症	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
腎嚢胞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
慢性腎臓病	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
陰嚢嚢胞	0				0				0				1	(0.6)	1	1
乳房腫瘤	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
免疫系障害	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
季節性アレルギー	1	(0.6)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	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				0				0				2	(1.1)	2	2
肺神経内分泌腫瘍	0				0				0				1	(0.6)	1	1
扁平上皮癌	0				0				0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	175			175			175			178		
Exposure time (years)	101			98			96			101		
Events	89 (50.9)	198	196	84 (48.0)	202	206	81 (46.3)	212	220	81 (45.5)	178	177
胃腸障害	37 (21.1)	60	59	28 (16.0)	61	62	42 (24.0)	78	81	23 (12.9)	30	30
悪心	11 (6.3)	12	12	9 (5.1)	12	12	21 (12.0)	35	36	7 (3.9)	9	9
嘔吐	4 (2.3)	4	4	6 (3.4)	8	8	8 (4.6)	11	11	2 (1.1)	2	2
下痢	12 (6.9)	14	14	7 (4.0)	7	7	6 (3.4)	6	6	3 (1.7)	3	3
腹部不快感	3 (1.7)	3	3	0			6 (3.4)	9	9	1 (0.6)	1	1
便秘	5 (2.9)	5	5	5 (2.9)	5	5	6 (3.4)	6	6	4 (2.2)	4	4
おくび	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	0		
腹部膨満	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
胃炎	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	2	2	3 (1.7)	3	3	1 (0.6)	1	1	0		
口内乾燥	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
歯痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
上腹部痛	5 (2.9)	6	6	4 (2.3)	5	5	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
腹痛	2 (1.1)	2	2	4 (2.3)	4	4	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
変色便	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
逆流性胃炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
鼓腸	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	0			0		
口内炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
歯の脱落	0			0			0			1 (0.6)	1	1
痔核	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
消化不良	1 (0.6)	1	1	6 (3.4)	8	8	0			0		
軟便	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
裂孔ヘルニア	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
肛門周囲痛	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
膵嚢胞	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
齲歯	0			1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
感染症および寄生虫症	29 (16.6)	40	40	24 (13.7)	28	29	24 (13.7)	30	31	30 (16.9)	39	39
インフルエンザ	7 (4.0)	7	7	5 (2.9)	5	5	3 (1.7)	3	3	2 (1.1)	2	2
咽頭炎	0			2 (1.1)	3	3	3 (1.7)	3	3	3 (1.7)	3	3
上咽頭炎	7 (4.0)	7	7	9 (5.1)	9	9	3 (1.7)	4	4	6 (3.4)	7	7
ウイルス性気道感染	0			0			2 (1.1)	2	2	2 (1.1)	2	2
鼻炎	0			0			2 (1.1)	3	3	1 (0.6)	1	1
膀胱炎	0			0			2 (1.1)	2	2	0		
ウイルス感染	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0		
ジカウイルス感染	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
胃腸炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
咽頭扁桃炎	1 (0.6)	2	2	0			1 (0.6)	1	1	0		
気道感染	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
結膜炎	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
上気道感染	5 (2.9)	7	7	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
帯状疱疹	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
中耳炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
肺炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
副鼻腔炎	3 (1.7)	3	3	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
毛包炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
ウイルス性消化管感染	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
ヘリコバクター感染	0			0			0			1 (0.6)	1	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
感染性皮膚嚢腫	0			0			0			1 (0.6)	1	1
眼感染	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
寄生虫感染	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
気管支炎	0			1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	2
急性腎盂腎炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
股部白癬	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
口腔ヘルペス	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
細菌性耳感染	0			0			0			1 (0.6)	1	1
歯感染	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯肉炎	2 (1.1)	2	2	0			0			0		
歯膿瘍	0			0			0			1 (0.6)	1	1
足部白癬	0			0			0			1 (0.6)	1	1
単純ヘルペス	0			0			0			1 (0.6)	1	1
爪真菌症	0			0			0			1 (0.6)	1	1
尿路感染	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			5 (2.8)	5	5
膿痂疹	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肺感染	0			0			0			1 (0.6)	1	1
鼻喉頭炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
慢性副鼻腔炎	0			0			0			1 (0.6)	1	1
腟感染	2 (1.1)	2	2	0			0			1 (0.6)	1	1
代謝および栄養障害	9 (5.1)	9	9	11 (6.3)	11	11	11 (6.3)	11	11	12 (6.7)	13	13
食欲減退	2 (1.1)	2	2	3 (1.7)	3	3	6 (3.4)	6	6	1 (0.6)	1	1
脂質異常症	2 (1.1)	2	2	2 (1.1)	2	2	3 (1.7)	3	3	5 (2.8)	5	5
ビタミンＤ欠乏	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
高トリグリセリド血症	0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0		
２型糖尿病	1 (0.6)	1	1	0			0			2 (1.1)	2	2
高血糖	0			0			0			1 (0.6)	1	1
高脂血症	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	0			2 (1.1)	2	2
石灰沈着性関節周囲炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
低カリウム血症	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
低血糖	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
糖尿病	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.6)	9	9	9 (5.1)	10	10	8 (4.6)	16	17	10 (5.6)	11	11
口腔咽頭痛	0			4 (2.3)	4	4	3 (1.7)	3	3	2 (1.1)	2	2
咳嗽	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	3	2 (1.1)	2	2
上気道の炎症	2 (1.1)	2	2	4 (2.3)	5	5	2 (1.1)	4	4	1 (0.6)	1	1
くしゃみ	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
しゃっくり	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
アレルギー性呼吸器疾患	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
鼻閉	0			0			1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼻漏	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
咽喉刺激感	0			0			0			1 (0.6)	1	1
呼吸障害	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
湿性咳嗽	0			0			0			1 (0.6)	1	1
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
鼻出血	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
副鼻腔嚢胞	0			0			0			1 (0.6)	1	1
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
喘息	0			0			0			1 (0.6)	1	1
神経系障害	13 (7.4)	13	13	16 (9.1)	23	23	8 (4.6)	29	30	8 (4.5)	19	19
頭痛	6 (3.4)	6	6	9 (5.1)	15	15	6 (3.4)	27	28	7 (3.9)	10	10
傾眠	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
片頭痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
下肢静止不能症候群	0			0			0			1 (0.6)	1	1
感覚鈍麻	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
坐骨神経痛	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
灼熱感	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
神経根障害	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
脳動脈硬化症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
半盲	0			0			0			1 (0.6)	1	1
浮動性めまい	4 (2.3)	4	4	2 (1.1)	3	3	0			1 (0.6)	7	7
筋骨格系および結合組織障害	11 (6.3)	15	15	5 (2.9)	7	7	7 (4.0)	9	9	12 (6.7)	14	14
頚部痛	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
背部痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	2 (1.1)	2	2
関節硬直	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
筋痙縮	0			0			1 (0.6)	2	2	0		
脊椎痛	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
腱炎	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
滑液包炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
関節痛	2 (1.1)	2	2	0			0			2 (1.1)	2	2
筋骨格系胸痛	0			0			0			1 (0.6)	1	1
筋骨格痛	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋肉痛	1 (0.6)	1	1	0			0			1 (0.6)	1	1
骨端症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
骨痛	0			0			0			1 (0.6)	1	1
四肢痛	2 (1.1)	3	3	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
側腹部痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
足底筋膜炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
足変形	0			0			0			1 (0.6)	2	2
弾発指	0			0			0			1 (0.6)	1	1
変形性関節症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
臨床検査	6 (3.4)	6	6	11 (6.3)	12	12	7 (4.0)	8	8	4 (2.2)	7	7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	2	2	0			3 (1.7)	3	3	0		
Ｃ－反応性蛋白増加	0			0			2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1
血中コレステロール増加	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
高比重リポ蛋白減少	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
低比重リポ蛋白増加	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
アミラーゼ異常	0			0			0			1 (0.6)	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
リパーゼ異常	0			0			0			1 (0.6)	1	1
リパーゼ増加	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	0			0		
肝機能検査異常	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肝酵素上昇	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血圧上昇	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
血圧低下	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血中クレアチニン増加	0			1 (0.6)	2	2	0			0		
血中トリグリセリド増加	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
甲状腺ホルモン増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
心電図ＱＴ延長	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
心電図Ｑ波	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心電図異常	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
平均赤血球容積増加	0			0			0			1 (0.6)	1	1
膵酵素増加	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	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	11	(6.3)	12	12	9	(5.1)	10	10	4	(2.3)	7	7	2	(1.1)	2	2
発熱	0				2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	4	4	1	(0.6)	1	1
乾燥症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
無力症	2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1	0			
疼痛	4	(2.3)	4	4	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
悪寒	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
胸痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
倦怠感	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
疲労	3	(1.7)	3	3	2	(1.1)	2	2	0				0			
非心臓性胸痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
末梢腫脹	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
末梢性浮腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
冷感	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
眼障害	7	(4.0)	8	8	12	(6.9)	13	13	4	(2.3)	4	4	13	(7.3)	16	16
糖尿病網膜症	1	(0.6)	1	1	5	(2.9)	5	5	2	(1.1)	2	2	1	(0.6)	1	1
黄斑円孔	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
老視	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	4	(2.2)	4	4
遠視	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
加齢黄斑変性	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
核性白内障	0				0				0				1	(0.6)	1	1
乾性加齢黄斑変性	0				0				0				1	(0.6)	1	1
眼乾燥	0				2	(1.1)	2	2	0				0			
眼刺激	0				0				0				1	(0.6)	1	1
眼痛	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
近視	0				0				0				1	(0.6)	1	1
高血圧性網膜症	0				2	(1.1)	2	2	0				1	(0.6)	1	1
硝子体剥離	0				0				0				1	(0.6)	1	1
硝子体浮遊物	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
白内障	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2
霧視	0				0				0				1	(0.6)	1	1
乱視	1	(0.6)	1	1	0				0				1	(0.6)	1	1
緑内障	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	4	4	3	(1.7)	3	3	3	(1.7)	3	3
高血圧	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2	2	(1.1)	2	2
低血圧	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
ほてり	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血腫	0				0				0				1	(0.6)	1	1
末梢冷感	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心臓障害	5	(2.9)	5	5	4	(2.3)	4	4	3	(1.7)	3	3	1	(0.6)	1	1
頻脈	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2	0			
拡張機能障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
狭心症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
左室肥大	2	(1.1)	2	2	0				0				0			
心室性期外収縮	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心房細動	0				0				0				1	(0.6)	1	1
大動脈弁狭窄	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
動悸	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
洞性徐脈	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
洞性不整脈	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮膚および皮下組織障害	4	(2.3)	4	4	6	(3.4)	6	6	3	(1.7)	6	6	3	(1.7)	4	4
そう痒症	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
間擦疹	0				0				1	(0.6)	2	2	0			
爪床の炎症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
発疹	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
皮膚浮腫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
そう痒性皮疹	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
アトピー性皮膚炎	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
異汗性湿疹	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
湿疹	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
水疱	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.6)	1	1
脱毛症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
皮膚炎	0				0				0				1	(0.6)	1	1
皮膚乾燥	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚嚢腫	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.4)	6	6	4 (2.3)	4	4	2 (1.1)	2	2	6 (3.4)	8	8
誤薬投与	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
挫傷	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2
過量投与	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
四肢損傷	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
上顆炎	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
節足動物刺傷	0			2 (1.1)	2	2	0			0		
転倒	2 (1.1)	2	2	0			0			1 (0.6)	1	1
頭蓋脳損傷	0			0			0			1 (0.6)	1	1
腱断裂	0			0			0			1 (0.6)	1	1
靭帯捻挫	1 (0.6)	1	1	0			0			2 (1.1)	2	2
精神障害	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	2	2
不眠症	2 (1.1)	2	2	0			1 (0.6)	1	1	0		
抑うつ気分	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
うつ病	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
ストレス	0			0			0			1 (0.6)	2	2
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	2	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
白血球減少症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
血小板減少症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
貧血	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
耳および迷路障害	2 (1.1)	2	2	2 (1.1)	3	3	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
回転性めまい	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
耳垢栓塞	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.6)	1	1
耳痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
突発性難聴	1 (0.6)	1	1	0			0			0		
腎および尿路障害	2 (1.1)	2	2	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
尿細管間質性腎炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
腎仙痛	1 (0.6)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿路結石	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
排尿困難	0				0				0				1	(0.6)	1	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）	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
大腸腺腫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腎血管筋脂肪腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
副腎新生物	0				0				0				1	(0.6)	1	1
肝胆道系障害	1	(0.6)	1	1	0				0				3	(1.7)	3	3
肝脾腫大	0				0				0				1	(0.6)	1	1
脂肪肝	1	(0.6)	1	1	0				0				2	(1.1)	2	2
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
外陰膣そう痒症	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
勃起不全	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
内分泌障害	0				1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	2
亜急性甲状腺炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
甲状腺腫瘤	0				0				0				1	(0.6)	1	1
甲状腺嚢腫	0				0				0				1	(0.6)	1	1
免疫系障害	1	(0.6)	1	1	0				0				0			
季節性アレルギー	1	(0.6)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.27.3 有害事象（日本人集団）

表2.7.6.27.3-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	29				29				28				30			
Exposure time (years)	17				17				16				18			
Events	15	(51.7)	29	174	16	(55.2)	26	153	18	(64.3)	37	232	12	(40.0)	23	130
胃腸障害	6	(20.7)	10	60	2	(6.9)	5	29	9	(32.1)	18	113	4	(13.3)	4	23
悪心	2	(6.9)	2	12	1	(3.4)	1	6	5	(17.9)	6	38	0			
腹部膨満	0				0				3	(10.7)	3	19	0			
腹部不快感	1	(3.4)	1	6	0				2	(7.1)	5	31	0			
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(3.6)	1	6	1	(3.3)	1	6
上腹部痛	1	(3.4)	1	6	0				1	(3.6)	1	6	1	(3.3)	1	6
嘔吐	0				1	(3.4)	1	6	1	(3.6)	2	13	0			
下痢	1	(3.4)	3	18	0				0				0			
口内炎	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
歯の脱落	0				0				0				1	(3.3)	1	6
歯痛	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
消化不良	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
軟便	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
便秘	0				0				0				1	(3.3)	1	6
裂孔ヘルニア	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
齲歯	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
感染症および寄生虫症	5	(17.2)	5	30	2	(6.9)	2	12	4	(14.3)	4	25	6	(20.0)	10	56
咽頭炎	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
上咽頭炎	2	(6.9)	2	12	2	(6.9)	2	12	1	(3.6)	1	6	4	(13.3)	5	28
中耳炎	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
膀胱炎	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
インフルエンザ	0				0				0				1	(3.3)	1	6
感染性皮膚嚢腫	0				0				0				1	(3.3)	1	6
歯肉炎	2	(6.9)	2	12	0				0				0			
蓄膿	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
鼻炎	0				0				0				1	(3.3)	1	6
副鼻腔炎	0				0				0				1	(3.3)	1	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
慢性副鼻腔炎	0				0				0				1	(3.3)	1	6
代謝および栄養障害	1	(3.4)	1	6	1	(3.4)	1	6	4	(14.3)	4	25	0			
食欲減退	1	(3.4)	1	6	0				4	(14.3)	4	25	0			
石灰沈着性関節周囲炎	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.4)	1	6	0				2	(7.1)	2	13	1	(3.3)	1	6
関節痛	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
脊椎痛	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
筋肉痛	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
弾発指	0				0				0				1	(3.3)	1	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(10.3)	3	18	6	(20.7)	7	41	2	(7.1)	4	25	1	(3.3)	1	6
上気道の炎症	2	(6.9)	2	12	4	(13.8)	5	29	2	(7.1)	4	25	1	(3.3)	1	6
咳嗽	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
口腔咽頭痛	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
鼻漏	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
臨床検査	1	(3.4)	1	6	2	(6.9)	2	12	2	(7.1)	2	13	0			
Ｃ－反応性蛋白増加	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
肝機能検査異常	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
血中トリグリセリド増加	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
心電図ＱＴ延長	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
血管障害	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
高血圧	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.4)	1	6	4	(13.8)	4	24	1	(3.6)	1	6	3	(10.0)	3	17
挫傷	0				1	(3.4)	1	6	1	(3.6)	1	6	2	(6.7)	2	11
手首関節骨折	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
上顆炎	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
節足動物刺傷	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
足関節部骨折	0				1	(3.4)	1	6	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
靭帯捻挫	0			0			0			1 (3.3)	1	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）	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
大腸腺腫	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)	1	6	2 (6.9)	2	12	0			0		
倦怠感	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
疲労	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
末梢性浮腫	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
眼障害	0			2 (6.9)	2	12	0			1 (3.3)	1	6
糖尿病網膜症	0			2 (6.9)	2	12	0			1 (3.3)	1	6
血液およびリンパ系障害	0			0			0			1 (3.3)	1	6
貧血	0			0			0			1 (3.3)	1	6
耳および迷路障害	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
突発性難聴	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
心臓障害	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
左室肥大	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
神経系障害	1 (3.4)	1	6	0			0			2 (6.7)	2	11
坐骨神経痛	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
頭痛	0			0			0			1 (3.3)	1	6
脳梗塞	0			0			0			1 (3.3)	1	6
生殖系および乳房障害	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
外陰腟そう痒症	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	2 (6.9)	2	12	1 (3.4)	1	6	0			0		
そう痒性皮疹	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
アトピー性皮膚炎	1 (3.4)	1	6	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮脂欠乏性湿疹	1	(3.4)	1	6	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.3-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	29				29				28				30			
Exposure time (years)	17				17				16				18			
Events	0				0				0				1	(3.3)	1	6
神経系障害	0				0				0				1	(3.3)	1	6
脳梗塞	0				0				0				1	(3.3)	1	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.3-3　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	29				29				28				30			
Exposure time (years)	17				17				16				18			
Events	0				1	(3.4)	1	6	2	(7.1)	4	25	1	(3.3)	1	6
胃腸障害	0				0				2	(7.1)	3	19	0			
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
上腹部痛	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
腹部膨満	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
代謝および栄養障害	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
食欲減退	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
倦怠感	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
神経系障害	0				0				0				1	(3.3)	1	6
脳梗塞	0				0				0				1	(3.3)	1	6

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; seq.: sequelae.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.3-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	29				29				28				30			
Exposure time (years)	17				17				16				18			
Events	6	(20.7)	11	66	6	(20.7)	8	47	11	(39.3)	23	144	3	(10.0)	3	17
胃腸障害	5	(17.2)	8	48	2	(6.9)	3	18	9	(32.1)	18	113	3	(10.0)	3	17
悪心	2	(6.9)	2	12	1	(3.4)	1	6	5	(17.9)	6	38	0			
腹部膨満	0				0				3	(10.7)	3	19	0			
腹部不快感	1	(3.4)	1	6	0				2	(7.1)	5	31	0			
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(3.6)	1	6	1	(3.3)	1	6
上腹部痛	1	(3.4)	1	6	0				1	(3.6)	1	6	1	(3.3)	1	6
嘔吐	0				1	(3.4)	1	6	1	(3.6)	2	13	0			
下痢	1	(3.4)	3	18	0				0				0			
消化不良	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
軟便	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
便秘	0				0				0				1	(3.3)	1	6
代謝および栄養障害	1	(3.4)	1	6	0				3	(10.7)	3	19	0			
食欲減退	1	(3.4)	1	6	0				3	(10.7)	3	19	0			
血管障害	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
高血圧	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
臨床検査	1	(3.4)	1	6	1	(3.4)	1	6	1	(3.6)	1	6	0			
Ｃ－反応性蛋白増加	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
肝機能検査異常	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
心電図ＱＴ延長	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.4)	1	6	2	(6.9)	2	12	0				0			
倦怠感	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
疲労	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
末梢性浮腫	0				1	(3.4)	1	6	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	0				2	(6.9)	2	12	0				0			
糖尿病網膜症	0				2	(6.9)	2	12	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.3-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

No data available

表2.7.6.27.3-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	29				29				28				30			
Exposure time (years)	17				17				16				18			
Events	1	(3.4)	1	6	2	(6.9)	2	12	3	(10.7)	4	25	3	(10.0)	3	17
胃腸障害	0				0				2	(7.1)	3	19	1	(3.3)	1	6
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(3.6)	1	6	1	(3.3)	1	6
上腹部痛	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
腹部膨満	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
筋骨格系および結合組織障害	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
関節痛	0				0				1	(3.6)	1	6	0			
感染症および寄生虫症	1	(3.4)	1	6	0				0				1	(3.3)	1	6
蓄膿	1	(3.4)	1	6	0				0				0			
副鼻腔炎	0				0				0				1	(3.3)	1	6
傷害、中毒および処置合併症	0				2	(6.9)	2	12	0				0			
手首関節骨折	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
足関節部骨折	0				1	(3.4)	1	6	0				0			
神経系障害	0				0				0				1	(3.3)	1	6
脳梗塞	0				0				0				1	(3.3)	1	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.27.3-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	29			29			28			30		
Exposure time (years)	17			17			16			18		
Events	15 (51.7)	28	168	15 (51.7)	24	141	17 (60.7)	33	207	10 (33.3)	20	113
胃腸障害	6 (20.7)	10	60	2 (6.9)	5	29	7 (25.0)	15	94	3 (10.0)	3	17
悪心	2 (6.9)	2	12	1 (3.4)	1	6	5 (17.9)	6	38	0		
腹部不快感	1 (3.4)	1	6	0			2 (7.1)	5	31	0		
腹部膨満	0			0			2 (7.1)	2	13	0		
嘔吐	0			1 (3.4)	1	6	1 (3.6)	2	13	0		
下痢	1 (3.4)	3	18	0			0			0		
口内炎	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
歯の脱落	0			0			0			1 (3.3)	1	6
歯痛	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
消化不良	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
上腹部痛	1 (3.4)	1	6	0			0			1 (3.3)	1	6
軟便	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
便秘	0			0			0			1 (3.3)	1	6
裂孔ヘルニア	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
齲歯	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
感染症および寄生虫症	4 (13.8)	4	24	2 (6.9)	2	12	4 (14.3)	4	25	6 (20.0)	9	51
咽頭炎	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
上咽頭炎	2 (6.9)	2	12	2 (6.9)	2	12	1 (3.6)	1	6	4 (13.3)	5	28
中耳炎	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
膀胱炎	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
インフルエンザ	0			0			0			1 (3.3)	1	6
感染性皮膚嚢腫	0			0			0			1 (3.3)	1	6
歯肉炎	2 (6.9)	2	12	0			0			0		
鼻炎	0			0			0			1 (3.3)	1	6
慢性副鼻腔炎	0			0			0			1 (3.3)	1	6
代謝および栄養障害	1 (3.4)	1	6	1 (3.4)	1	6	4 (14.3)	4	25	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
食欲減退	1 (3.4)	1	6	0			4 (14.3)	4	25	0		
石灰沈着性関節周囲炎	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.3)	3	18	6 (20.7)	7	41	2 (7.1)	4	25	1 (3.3)	1	6
上気道の炎症	2 (6.9)	2	12	4 (13.8)	5	29	2 (7.1)	4	25	1 (3.3)	1	6
咳嗽	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
口腔咽頭痛	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
鼻漏	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
臨床検査	1 (3.4)	1	6	2 (6.9)	2	12	2 (7.1)	2	13	0		
Ｃ－反応性蛋白増加	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
肝機能検査異常	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
血中トリグリセリド増加	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
心電図ＱＴ延長	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)	1	6	0			1 (3.6)	1	6	1 (3.3)	1	6
脊椎痛	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
筋肉痛	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
弾発指	0			0			0			1 (3.3)	1	6
血管障害	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
高血圧	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	1	6	2 (6.9)	2	12	1 (3.6)	1	6	3 (10.0)	3	17
挫傷	0			1 (3.4)	1	6	1 (3.6)	1	6	2 (6.7)	2	11
上顆炎	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
節足動物刺傷	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
靭帯捻挫	0			0			0			1 (3.3)	1	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）	0			0			1 (3.6)	1	6	0		
大腸腺腫	0			0			1 (3.6)	1	6	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P1 4233

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	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 (3.4)	1	6	2 (6.9)	2	12	0			0		
倦怠感	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
疲労	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
末梢性浮腫	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
眼障害	0			2 (6.9)	2	12	0			1 (3.3)	1	6
糖尿病網膜症	0			2 (6.9)	2	12	0			1 (3.3)	1	6
血液およびリンパ系障害	0			0			0			1 (3.3)	1	6
貧血	0			0			0			1 (3.3)	1	6
耳および迷路障害	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
突発性難聴	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
心臓障害	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
左室肥大	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
神経系障害	1 (3.4)	1	6	0			0			1 (3.3)	1	6
坐骨神経痛	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
頭痛	0			0			0			1 (3.3)	1	6
生殖系および乳房障害	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
外陰腟そう痒症	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	2 (6.9)	2	12	1 (3.4)	1	6	0			0		
そう痒性皮疹	0			1 (3.4)	1	6	0			0		
アトピー性皮膚炎	1 (3.4)	1	6	0			0			0		
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.4)	1	6	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.28.1. NN9924-4222

2.7.6.28.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID：NN9924-4222	
clinicaltrials.gov identifier： NCT02607865 Paediatric status： EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1168-4339 IND number：114,464 EudraCT number：2015-001351-71 Japanese registration number：JapicCTI-163174
治験の標題： PIONEER 3 – vs. DPP-4 inhibitor 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチド及びシタグリプチンの有効性及び長期安全性の比較検討	
治験責任医師名： 本試験では、206 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 • [redacted], United States • [redacted], United Kingdom	
治験実施施設： 本試験は以下の 14 ヵ国の 206 施設で実施された（スクリーニング実施施設数／被験者の無作為割り付け実施施設数）： アルゼンチン（5/5）、ブラジル（1/1）、フランス（11/10）、ドイツ（12/12）、イスラエル（8/8）、日本（16/16）、メキシコ（5/5）、ルーマニア（12/12）、ロシア連邦（8/8）、南アフリカ（11/11）、トルコ（8/7）、ウクライナ（8/8）、英国（15/14）、米国（86/83）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2016 年 2 月 15 日 終了日（主要）：2017 年 2 月 14 日 終了日（国際）：2018 年 3 月 28 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 5 月 29 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2018 年 11 月 29 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、経口セマグルチドの第 3a 相開発プログラムの一環として、メトホルミン単独療法又はメトホルミンとスルホニルウレア（SU）の併用療法で十分なコントロールが得られていない成人 2 型糖尿病患者を	

対象とし、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の有効性及び長期安全性をシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与と比較検討するために実施された。
試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：

主要目的

- 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与及びシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をメトホルミン又はメトホルミン+SU 併用下で比較検討する。

副次的目的

- 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与及びシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与の体重に対する効果をメトホルミン又はメトホルミ+SU 併用下で比較検討する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与及びシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与の長期安全性及び忍容性をメトホルミン又はメトホルミン+SU 併用下で比較検討する。

Estimand

事前に規定した 2 つの estimand（治療方針及び仮想 estimand）について、有効性関連のエンドポイントを評価する。これらの estimand は、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各 estimand の目的を以下に示す。有効性の各エンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）及び副次的 estimand（仮想 estimand）を治験実施計画書で定義した。

主要 estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む治療効果（経口セマグルチド vs. シタグリプチン）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。この estimand は、経口セマグルチドの集団レベルでの治療効果の推定を目的としている。

副次的 estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド vs. シタグリプチン）を評価する（on-treatment の原則）。この仮想 estimand は、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者にあてはまるシナリオの一つを反映している。

治験方法：

本試験は、経口セマグルチド 3、7、14 mg の 1 日 1 回投与及びシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較検討する、78 週間、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、4 群試験である。各被験者の総試験参加期間は約 83 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、その後の 78 週間の投与期間及び 5 週間の事後調査期間が含まれた。被験者を経口セマグルチド 3 mg、7 mg 又は 14 mg、もしくは経口シタグリプチン 100 mg のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。無作為割り付けでは、糖尿病に対する治験開始前の治療及び人種（日本人／非日本人）により層別化した。無作為割り付けされた治験薬をメトホルミン又はメトホルミン+SU と併用した。
経口セマグルチドに無作為割り付けされた被験者は用量漸増法に従った。被験者への投与はいずれも 3 mg から開始し、維持用量に到達するまで 4 週間ごとに用量を漸増した。用量漸増はすべての投与群及び用量について盲検化された。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。レスキュー治療薬が必要となった場合を除き、すべての投与期間を通じて併用薬（メトホルミン又はメトホルミン+SU）は治験開始前と同じ用量及び投与頻度で継続することとした。
被験者は治験実施施設に 16 回来院することとした。加えて、無作為割り付けの 2 週間後に治験責任医師と

の 1 回の電話コンタクトが予定された。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することが可能であった。早期に治験薬の投与を中止又は追加の糖尿病薬を開始する可能性に関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためのあらゆる努力がなされた。

計画及び解析された被験者数：

計 1,860 例が無作為割り付けされるように計画された。2,463 例がスクリーニングを受け、1,864 例が無作為割り付けされ、1,861 例が治験薬を投与された（3 例は無作為割り付けされたが治験薬を投与されなかった）。被験者の計 94.3%が試験を完了した。

表 1：被験者の内訳－無作為割り付けされたすべての被験者

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Sita 100 mg N (%)	Total N (%)
Screened					2463
Screening failures					599 (24.3)
Randomised	466	466	465	467	1864
Exposed	466 (100)	464 (99.6)	465 (100)	466 (99.8)	1861 (99.8)
Analysis sets					
Full analysis set	466 (100)	465 (99.8)	465 (100)	467 (100)	1863 (99.9)
Safety analysis set	466 (100)	464 (99.6)	465 (100)	466 (99.8)	1861 (99.8)
Per protocol analysis set	426 (91.4)	430 (92.3)	422 (90.8)	440 (94.2)	1718 (92.2)
Treatment completers [1]	388 (83.3)	396 (85.0)	376 (80.9)	406 (86.9)	1566 (84.0)
Without rescue medication	243 (52.1)	301 (64.6)	335 (72.0)	283 (60.6)	1162 (62.3)
With rescue medication	145 (31.1)	95 (20.4)	41 (8.8)	123 (26.3)	404 (21.7)
Premature trial product discont.					
- primary reason	78 (16.7)	70 (15.0)	89 (19.1)	61 (13.1)	298 (16.0)
Exposed					
Adverse event(s)	26 (5.6)	28 (6.0)	54 (11.6)	25 (5.4)	133 (7.1)
Violation of in-/excl. crit.	5 (1.1)	5 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	16 (0.9)
Intension of becoming pregnant	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Participation in another CT [2]	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Calcitonin value >= 100 ng/L	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Subject withdrawal from trial	12 (2.6)	6 (1.3)	8 (1.7)	2 (0.4)	28 (1.5)
Pregnancy	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
Other	34 (7.3)	27 (5.8)	23 (4.9)	29 (6.2)	113 (6.1)
Not exposed					
Violation of in-/excl. crit.	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Other	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Trial completers [3]	433 (92.9)	436 (93.6)	438 (94.2)	451 (96.6)	1758 (94.3)
Completed treatment	387 (83.0)	395 (84.8)	374 (80.4)	405 (86.7)	1561 (83.7)
Discontinued trial product	46 (9.9)	41 (8.8)	64 (13.8)	46 (9.9)	197 (10.6)
Withdrawal from trial					
- primary reason	33 (7.1)	30 (6.4)	27 (5.8)	16 (3.4)	106 (5.7)
Lost to follow-up	9 (1.9)	7 (1.5)	7 (1.5)	5 (1.1)	28 (1.5)
Withdrawal by subject	18 (3.9)	18 (3.9)	17 (3.7)	8 (1.7)	61 (3.3)
Other	6 (1.3)	5 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	17 (0.9)
Died	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.6)	13 (0.7)

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects. CT: clinical trial, sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：試験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性（日本のみ：同意取得時点で 20 歳以上）。2 型糖尿病と診断され、スクリーニングの 90 日以上前からメトホルミン単独療法（1500 mg 以上又は最大耐用量）又は SU〔最大承認用量（各国のラベルに従う）の半量以上又は最大耐用量〕との併用療法を受けている。HbA1c が 7.0%以上、10.5%以下（53 mmol/mol 以上、91 mmol/mol 以下）である。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者。妊娠可能で国内の規制又は慣習に基づく適切な避妊法を行わない女性被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。スクリーニング前 90 日の間に、糖尿病又は肥満に対する治療薬の投与を受けた被験者〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は除く〕。治験薬あるいは関連製剤に対して過敏症を有する又はその疑いがある被験者。多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術の既往歴を有する被験者。スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV の慢性心不全に分類される被験者。スクリーニング時点で冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者。過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する又は併発している被験者（皮膚の基底細胞癌、有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設閉鎖、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7 及び 14 mg）は、錠剤ごとに SNAC300 mg を含有している。錠剤は 3 mg、7 mg 又は 14 mg の用量で経口投与された。すべての経口セマグルチド錠とプラセボ錠は外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：

- 3 mg：E2RC021（2016 年 10 月 20 日）、F2RC002（2017 年 7 月 13 日、2017 年 7 月 13 日）、F2RC015（2017 年 8 月 23 日）、F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC045（2018 年 6 月 1 日）
- 7 mg：E2RC017（2017 年 9 月 11 日）、E2RC022（2017 年 10 月 21 日）、F2RC004（2018 年 1 月 19 日）、
  F2RC016（2018 年 2 月 26 日）、F2RC028（2018 年 8 月 25 日）
- 14 mg：E2RC018（2017 年 9 月 15 日）、F2RC017（2018 年 3 月 7 日）、F2RC024（2018 年 7 月 1 日）、F2RC030（2018 年 8 月 29 日）

投与期間：

78 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

シタグリプチン（Januvia®）100 mg、シタグリプチンプラセボ及び経口セマグルチドプラセボは錠剤で提供した。錠剤の外観は実薬と同一であった。ダブルダミーデザインのため、被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。

シタグリプチンのロット番号（有効期限）：351771（2018 年 3 月 31 日）、361292（2019 年 3 月 31 日）

シタグリプチンプラセボのロット番号（有効期限）：BE2082961i（2018 年 6 月 26 日）、BE2083187i（2018 年 6 月 26 日）、BE2083500i（2019 年 1 月 14 日）

経口セマグルチドプラセボのロット番号（有効期限）：E2RC015（2017 年 9 月 8 日）、F2RC001（2018 年 1 月 11 日）、F2RC010（2018 年 2 月 4 日）、F2RC027（2018 年 8 月 11 日）、F2RC044（2018 年 11 月 28 日）

被験者は、糖尿病に対する試験開始前の治療薬は試験期間を通じて継続しなければならなかった：メトホ

ルミン単独療法（1500 mg 以上又は最大耐用量）又は SU〔最大承認用量（各国のラベルに従う）の半量以上又は最大耐用量〕との併用療法。メトホルミン及び SU はノボ ノルディスク社から提供されないものであったため、ロット番号は不明である。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）

補足的セカンダリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 52 週及び 78 週までの変化量、体重のベースラインから 52 週及び 78 週までの変化量、血糖コントロール関連のエンドポイント（空腹時血糖値及び血糖自己測定値、HbA1c の目標値及び複合エンドポイントの達成、追加の糖尿病薬を開始するまでの時間）、体重〔体容量指数（BMI）、ウエスト周囲径、体重減少の目標の達成〕及び空腹時脂質。

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の件数、臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、抗セマグルチド抗体及び身体所見。

統計手法：

解析対象集団

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。

最大の解析対象集団：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

治験実施計画書に適合した対象集団：いずれの選択基準にも違反せず、いずれの除外基準にも抵触せず、利用可能なベースライン HbA1c 測定値があり、治験薬の投与を受け、14 週以降でレスキュー治療薬の投与がない投与期間中に利用可能な HbA1c 測定値が 1 つ以上ある最大の解析対象集団のすべての被験者を含める。被験者は実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間

有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。

In-trial 観察期間：レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。

On-treatment 観察期間：レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。

レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間：レスキュー治療薬の投与開始後を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。

有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出

症例数は、HbA1c における経口セマグルチド 14 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性、経口セマグルチド 7 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性、及び経口セマグルチド 3 mg のシタグリプチン 100 mg に対する非劣性を同時に検証する検出力について、90%以上を確保するように設定した。症例数の

算出は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）の結果に基づき、シタグリプチン第 3a 相試験の結果及びセマグルチド（皮下投与）第 2 相試験（NN9535-1821）の結果も参照した。計 1860 例が 1:1:1:1 の比率で無作為割り付けされるように計画された。

エンドポイント及び統計解析

検証的エンドポイント

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（%）

プライマリーエンドポイントの主要解析では、治療方針 estimand について、最大の解析対象集団に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群、地域及び層別因子を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析された。事前に規定した 3 つの感度分析は、治療方針 estimand について、主要解析の結論の安定性を検討するために実施した。Pattern mixture モデルに基づく 2 つの感度分析では、主要解析と異なる欠測データの仮定を用いた。主要解析の統計的推論を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するために、tipping point 解析を実施した。治験実施計画書に適合した対象集団に基づく、繰り返し測定に対する混合モデルによる補足的な解析により、HbA1c の非劣性の結論の安定性を評価した。

さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、最大の解析対象集団に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。副次的 estimand の主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定に対する混合モデルに基づいた。この解析では、26 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。また、独立変数は、投与群、地域及び層別因子をカテゴリカルな固定効果、ベースライン HbA1c を共変量とし、いずれの変数も来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者からの測定値は独立と仮定し、無構造共分散行列を用いた。仮想 estimand について、感度分析として tipping point 解析が事前に規定された。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）

各 estimand について、検証的セカンダリー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手法で解析されるが、共変量としてベースラインの体重を用いた。

統計的検定方法及び仮説：治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価における検定の多重性に対し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に仮説が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント

全般的に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 estimand について解析した。連続値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、2 値のエンドポイントはロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡、抗体及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。これらのエンドポイントには要約統計量を使用した。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は全般に投与群間で同等であった。

表 2：被験者背景及びベースライン特性－最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Sita 100 mg N (%)	Total N(%)
Number of subjects	466	465	465	467	1863
Age group (years)					
N	466 (100)	465 (100)	465 (100)	467 (100)	1863 (100)
18 ≤ to < 65	339 (72.7)	335 (72.0	342 (73.5)	346 (74.1)	1362 (73.1)
65 ≤ to < 75	107 (23.0)	113 (24.3)	109 (23.4)	106 (22.7)	435 (23.3)
75 ≤ to < 85	20 (4.3)	17 (3.7)	14 (3.0)	15 (3.2)	66 (3.5)
85 ≤	0	0	0	0	0
Sex					
N	466 (100)	465 (100)	465 (100)	467 (100)	1863 (100)
Female	212 (45.5)	220 (47.3)	218 (46.9)	229 (49.0)	879 (47.2)
Male	254 (54.5)	245 (52.7)	247 (53.1)	238 (51.0)	984 (52.8)
Race					
N	466 (100)	465 (100)	465 (100)	467 (100)	1863 (100)
White	344 (73.8)	330 (71.0)	317 (68.2)	333 (71.3)	1324 (71.1)
Black or African American	38 (8.2)	38 (8.2)	45 (9.7)	39 (8.4)	160 (8.6)
Asian	56 (12.0)	69 (14.8)	61 (13.1)	59 (12.6)	245 (13.2)
American Indian or Alaska Native	4 (0.9)	3 (0.6)	5 (1.1)	6 (1.3)	18 (1.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
Other	13 (2.8)	11 (2.4)	20 (4.3)	12 (2.6)	56 (3.0)
NA*	10 (2.1)	14 (3.0)	17 (3.7)	18 (3.9)	59 (3.2)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m^2)					
N	466 (100)	465 (100)	465 (100)	467 (100)	1863 (100)
Normal (90 ≤)	329 (70.6)	326 (70.1)	324 (69.7)	335 (71.7)	1314 (70.5)
Mild RI (60 ≤ to < 90)	130 (27.9)	134 (28.8)	133 (28.6)	131 (28.1)	528 (28.3)
Moderate RI (30 ≤ to < 60)	7 (1.5)	5 (1.1)	6 (1.3)	1 (0.2)	19 (1.0)
Severe RI (15 ≤ to < 30)	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
End-stage renal disease (< 15)	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

	Oral sema 3 mg Mean (SD)	Oral sema 7 mg Mean (SD)	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Sita 100 mg Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age (years)	58 (10)	58 (10)	57 (10)	58 (10)	58 (10)
Body weight (kg)	91.6 (22.0)	91.3 (20.8)	91.2 (21.7)	90.9 (21.0)	91.2 (21.4)
BMI (kg/m2)	32.6 (6.7)	32.6 (6.4)	32.3 (6.3)	32.5 (6.2)	32.5 (6.4)
HbA1c, %	8.3 (1.0)	8.4 (1.0)	8.3 (0.9)	8.3 (0.9)	8.3 (0.9)
HbA1c, mmol/mol	67 (10)	68 (10)	67 (10)	67 (10)	67 (10)
FPG, mmol/L	9.67 (2.80)	9.45 (2.38)	9.32 (2.50)	9.53 (2.33)	9.49 (2.51)
FPG, mg/dL	174.2 (50.5)	170.3 (42.9)	167.9 (45.1)	171.8 (41.9)	171.1 (45.2)
Duration of diabetes, years	8.4 (6.1)	8.3 (5.8)	8.7 (6.1)	8.8 (6.0)	8.6 (6.0)
Waist circumference, cm	107.8 (16.0)	107.8 (15.0)	107.2 (15.6)	107.1 (14.7)	107.4 (15.4)

NA*: race is recorded as 'missing', 'not done', or 'not-available' for Brazil and France.
Abbreviations: N: number of subject; %: proportion of subjects; BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycosylated haemoglobin; RI: renal impairment; SD: standard deviation; sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin.

有効性の結果：

本試験では、試験参加時にメトホルミン単独療法又はメトホルミン+SU 併用療法を受けていた 2 型糖尿病患者を対象として、シタグリプチン 100 mg に対する経口セマグルチド（3、7、14 mg）の有効性を評価した。治療方針 estimand（ITT の原則）は主要 estimand であり、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含むシタグリプチン 100 mg に対する経口セマグルチド（3、7、14 mg）の治療効果を反映している。仮想 estimand（on-

treatment の原則）は、治験薬の投与を継続中の被験者におけるレスキュー治療薬の効果を除いた治療効果を反映している。検証的評価は治療方針 estimand に基づいた。

血糖コントロール（主要目的）
血糖関連のエンドポイントの結果を表 3 に示し、結論を以下に要約する。
HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）

- シタグリプチン 100 mg に対する経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg の優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。
- 経口セマグルチド 3 mg のシタグリプチン 100 mg に対する非劣性は検証されなかった。HbA1c の低下量はシタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群で統計的に有意に小さかった。

HbA1c のベースラインから 52 週及び 78 週までの変化量（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c に対する治療効果は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（52 週）及び 14 mg 群（52 週及び 78 週）で統計的に有意に大きかった。

仮想 estimand については、シタグリプチン 100 mg 群と比較した経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群の HbA1c の低下（推定値）は 78 週まで維持された。

血糖コントロールに関連するその他の有効性のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c における経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性は、血糖コントロールに関連したセカンダリーエンドポイントの結果により裏付けられた。
- ADA（7.0%未満）及び AACE（6.5%以下）の HbA1c の治療目標値及び 2 つの複合エンドポイントを達成した被験者は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群でより多かった。これらの目標達成に関するオッズは、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
- レスキュー治療薬を含む追加の糖尿病薬を開始した被験者の割合は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で低かった。追加の糖尿病薬及びレスキュー治療薬を開始するまでの時間は、シタグリプチン 100 mg 群に比べ経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に長かったが、経口セマグルチド 3 mg 群ではシタグリプチン 100 mg 群に比べ統計的に有意に短かった。
- 26 週において、糖代謝（空腹時血糖値及び 7 点血糖自己測定値の平均）について、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意な改善がみられ、経口セマグルチド 14 mg 群ではその効果が 78 週まで維持された。すべての食事に基づく食後血糖増加量（血糖自己測定に基づく）に有意な変化は認められなかった。

表 3：血糖関連のエンドポイントの結果ー最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
Number of subjects	466	466	465	467
HbA1c (%) - primary endpoint				
Baseline (mean,(SD))[1]	8.3 (1.0)	8.4 (1.0)	8.3 (0.9)	8.3 (0.9)
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 26 (%-points)	-0.6	-1.0	-1.3	-0.8
ETD vs sita(%-points [95% CI])	0.2[0.0;0.3]	-0.3[-0.4;-0.1]	-0.5[-0.6;-0.4]	
p-value:	0.0080	<0.0001	<0.0001	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 26 (%-points)	-0.5	-1.1	-1.4	-0.8
ETD vs sita(%-points [95% CI])	0.2[0.1;0.4]	-0.3[-0.4;-0.2]	-0.6[-0.7;-0.5]	
p-value:	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 78 (%-points)	-0.6	-0.8	-1.1	-0.7
ETD vs sita(%-points [95% CI])	0.0[-0.1;0.2]	-0.1[-0.3;0.0]	-0.4[-0.6;-0.3]	
p-value:	0.6111	0.0575	<0.0001	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 78 (%-points)	-0.3	-0.7	-1.1	-0.4
ETD vs sita(%-points [95% CI])	0.1[-0.1;0.3]	-0.3[-0.4;-0.1]	-0.7[-0.8;-0.5]	
p-value:	0.1722	0.0008	<0.0001	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 78				
HbA1c <7%[1]				
Subjects(%)	26.8	38.9	44.9	29.4
Odds ratio vs sita[95% CI] [2]	0.88[0.65;1.20]	1.61[1.19;2.16]	2.01[1.50;2.69]	
p-value:	0.4201	0.0017	<0.0001	
HbA1c ≤6.5%[1]				
Subjects(%)	11.6	23.6	30.4	13.7
Odds ratio vs sita[95% CI] [2]	0.85[0.56;1.28]	2.00[1.39;2.87]	2.72[1.91;3.86]	
p-value:	0.4399	0.0002	<0.0001	
HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and without body weight gain [1]				
Subjects(%)	20.2	32.1	35.5	19.1
Odds ratio vs sita[95% CI] [2]	1.04[0.73;1.47]	2.10[1.52;2.92]	2.38[1.72;3.28]	
p-value:	0.8246	<0.0001	<0.0001	
Hba1c reduction ≥1%-point and weight loss ≥3% [1]				
Subjects(%)	18.1	26.7	35.1	13.7
Odds ratio vs sita[95% CI] [2]	1.37[0.94;1.98]	2.13[1.50;3.03]	3.27[2.33;4.59]	
p-value:	0.0980	<0.0001	<0.0001	
FPG (mmol/L)				
Baseline (mean,(SD)) [1]	9.67(2.80)	9.45 (2.38)	9.32(2.50)	9.53(2.33)
Change at week 78 (mmol/L) [2]	-0.95	-1.00	-1.71	-0.83
ETD(mmol/L [95% CI])	-0.11[-0.45;0.22]	-0.17[-0.52;0.17]	-0.88[-1.20;-0.55]	
p-value:	0.4995	0.3312	<0.0001	
SMPG - mean 7-point profile (mmol/L)				
Baseline (mean (SD)) [1]	10.3(2.5)	10.3(2.3)	10.1(2.1)	10.2(2.2)
Change at week 78 (mmol/L) [2]	-1.3	-1.4	-1.7	-1.3
ETD vs sita(mmol/L [95% CI])	0.0[-0.3;0.3]	-0.1[-0.4;0.1]	-0.4[-0.7;-0.1]	
p-value:	0.9872	0.3279	0.0028	

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
SMPG - mean postprandial increment over all meals				
Baseline (mean (SD)) [1]	2.0(1.8)	1.8(1.8)	1.8(1.7)	1.7(1.7)
Change at week 78 (mmol/L) [2]	-0.3	-0.5	-0.5	-0.5
ETD vs sita(mmol/L [95% CI])	0.2[-0.0;0.4]	0.1[-0.2;0.3]	0.0[-0.2;0.3]	
p-value:	0.0771	0.5838	0.7459	
Additional anti-diabetic medication - treatment policy estimand				
Subjects initiating treatment				
N (%) [1]	179(38.4)	119(25.6)	75(16.1)	148(31.7)
Time to initiation vs sita				
HR, [95% CI] [2]	1.34[1.09;1.65]	0.77[0.61;0.96]	0.53[0.41;0.68]	
p-value:	0.0063	0.0221	<0.0001	
Rescue medication - hypothetical estimand				
Subjects initiating treatment				
N (%) [1]	160(34.3)	103(22.2)	47(10.1)	129(27.6)
Time to initiation vs sita				
HR, [95% CI] [2]	1.33[1.05;1.68]	0.66[0.51;0.86]	0.31[0.22;0.43]	
p-value:	0.0160	0.0022	<0.0001	

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or blood glucose-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio, ETD: estimated treatment difference, sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin, SD: standard deviation, SMPG: self-measured plasma glucose, CI: confidence interval.

体重（副次的目的）

体重関連のエンドポイントの結果を表 4 に示し、結論を以下に要約する。

体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）（検証的セカンダリーエンドポイント）

- 体重減少における経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性が検証された。経口セマグルチド 3 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性検定は行わなかった。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。
- 経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群では、シタグリプチン 100 mg 群と比較してベースラインから 26 週までの体重減少量が統計的に有意に大きかった。

体重のベースラインから 52 週及び 72 週までの変化量（kg）（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 体重に対する治療効果は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。

26 週、52 週及び 78 週における経口セマグルチド 3 mg、7 mg 及び 14 mg のシタグリプチン 100 mg と比較した体重に対する治療効果の推定値は、治療方針 estimand 及び仮想 estimand について同様であった。

その他の体重関連のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

体重における経口セマグルチドのシタグリプチン 100 mg に対する優越性は、体重に関連した有効性のセカンダリーエンドポイントの結果により裏付けられた。

- 体重減少率 5%以上又は 10%以上を達成した被験者の割合は、試験期間を通じて、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で高く、目標達成に関するオッズは、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群（78 週、体重減少率が 5%以上）ならびに 7 mg 群及び 14 mg 群（26、52、78 週、体重減少率が 5%以上又は 10%以上）で統計的に有意に高かった。
- BMI 及び体重（%）のベースラインから 78 週までの低下は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチドのすべての用量で統計的に有意に大きかった。
- ウエスト周囲径において、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg

群で統計的に有意な低下が認められ、この低下は 78 週まで維持された。

表 4：体重関連のエンドポイントの結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
Number of subjects	466	465	465	467
Body weight (kg) - secondary endpoint				
Baseline (mean, [SD]) [1]	91.6 (22.0)	91.3 (20.8)	91.2 (21.7)	90.9 (21.0)
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 26 (kg)	-1.2	-2.2	-3.1	-0.6
ETD vs sita (kg [95% CI])	-0.6[-1.1;-0.1]	-1.6[-2.0;-1.1]	-2.5[-3.0;-2.0]	
p-value:	0.0185	<0.0001	<0.0001	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 26 (kg)	-1.2	-2.2	-3.3	-0.7
ETD vs sita (kg [95% CI])	-0.5[-1.0;-0.1]	-1.5[-2.0;-1.1]	-2.6[-3.1;-2.1]	
p-value:	0.0257	<0.0001	<0.0001	
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 78 (kg)	-1.8	-2.7	-3.2	-1.0
ETD vs sita (kg [95% CI])	-0.8[-1.5;-0.1]	-1.7[-2.3;-1.0]	-2.1[-2.8;-1.5]	
p-value:	0.0201	<0.0001	<0.0001	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 78 (kg)	-1.9	-2.7	-3.5	-1.1
ETD vs sita (kg [95% CI])	-0.8[-1.4;-0.1]	-1.6[-2.2;-0.9]	-2.4[-3.0;-1.7]	
p-value:	0.0299	<0.0001	<0.0001	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 78				
Body weight reduction ≥5%				
Subjects (%) [1]	19.5	27.1	32.5	13.3
Odds ratio vs sita[95% CI] [2]	1.61[1.12;2.32]	2.32[1.64;3.29]	3.00[2.13;4.22]	
p-value:	0.0108	<0.0001	<0.0001	
Body weight reduction ≥10%				
Subjects (%) [1]	2.8	10.1	10.7	3.8
Odds ratio vs sita[95% CI] [2]	0.96[0.46;2.01]	2.74[1.53;4.92]	2.94[1.64;5.25]	
p-value:	0.9067	0.0007	0.0003	
Body weight (% change)				
Change at week 52 (%) [2]	-1.9	-2.8	-3.4	-1.0
ETD vs sita (kg/m2)[95% CI])	-0.9[-1.6;-0.1]	-1.8[-2.5;-1.1]	-2.4[-3.1;-1.7]	
p-value:	0.0193	<0.0001	<0.0001	
Body mass index (kg/m2)				
Baseline (mean [SD]) [1]	32.6 (6.7)	32.6 (6.4)	32.3 (6.3)	32.5 (6.2)
Change at week 52 (kg/m2) [2]	-0.7	-1.0	-1.1	-0.4
ETD vs sita(kg/m2) [95% CI])	-0.3[-0.6;-0.1]	-0.6[-0.8;-0.4]	-0.8[-1.0;-0.5]	
p-value:	0.0141	<0.0001	<0.0001	
Waist circumference (cm)				
Baseline (mean [SD]) [1]	107.8 (16.0)	107.8 (15.0)	107.2 (15.6)	107.1 (14.7)
Change at week 52 (cm) [2]	-1.3	-2.2	-2.4	-0.7
ETD vs sita(cm [95% CI])	-0.6[-1.4;0.3]	-1.6[-2.4;-0.7]	-1.7[-2.5;-0.9]	
p-value:	0.1904	0.0003	<0.0001	

[1]: observed values; [2]: estimated values; %: proportion of subjects, ETD: estimated treatment difference, sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin, SD: standard deviation, CI: confidence interval.

その他の有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

その他の有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの結果は表 5 に示し、結論を以下に要約する。

- 26 週の空腹時脂質プロファイルは、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群（LDL コレステロール及び総コレステロール）及び 14 mg 群（中性脂肪、LDL コレステロール、VLDL コレステロール、総コレステロール）でベースラインからの改善がみられた。しかしこの効果は 78 週まで維持されなかった。

表 5：空腹時脂質の結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
Other endpoints - treatment policy estimand				
Fasting blood lipids - week 78				
Total cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geom. mean [CV]) [1]	4.46 (24.2)	4.53 (23.4)	4.48 (23.2)	4.52 (23.5)
Ratio to baseline at week 78 [2]	1.00	0.99	0.99	1.00
ETR vs sita [2]	0.99[0.97;1.02]	0.99[0.96;1.01]	0.99[0.96;1.01]	
p-value:	0.6701	0.3716	0.2782	
LDL-cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geom. mean [CV]) [1]	2.36 (40.8)	2.43 (36.8)	2.39 (38.5)	2.39 (38.8)
Ratio to baseline at week 78 [2]	1.02	1.00	1.00	1.03
ETR vs sita [2]	1.00[0.96;1.04]	0.98[0.94;1.02]	0.98[0.94;1.02]	
p-value:	0.9875	0.2272	0.3146	
HDL-cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geom. mean [CV]) [1]	1.15 (25.1)	1.14 (26.0)	1.16 (22.9)	1.17 (22.8)
Ratio to baseline at week 78 [2]	0.97	0.99	1.00	0.99
ETR vs sita [2]	0.98[0.96;1.00]	1.00[0.98;1.02]	1.01[0.99;1.03]	
p-value:	0.0872	0.8502	0.3206	
VLDL-cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geom. mean [CV]) [1]	0.78 (46.9)	0.78 (56.0)	0.76 (52.0)	0.78 (50.8)
Ratio to baseline at week 78 [2]	0.95	0.95	0.92	0.95
ETR vs sita [2]	1.01[0.96;1.06]	1.00[0.95;1.05]	0.97[0.92;1.02]	
p-value:	0.8180	0.9801	0.2149	
Triglycerides (mmol/L)				
Baseline (geom. mean [CV]) [1]	1.76 (50.1)	1.76 (59.8)	1.72 (55.3)	1.76 (54.4)
Ratio to baseline at week 78 [2]	0.96	0.95	0.92	0.94
ETR vs sita [2]	1.01[0.96;1.07]	1.01[0.96;1.06]	0.97[0.92;1.03]	
p-value:	0.5999	0.7870	0.3150	

[1]: observed values; [2]: estimated values. ETR: Estimated treatment ratio. sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin, LDL: low-density lipoprotein, VLDL: very-low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, SD: standard deviation.

患者報告アウトカム

- SF-36v2（アキュート版）のドメイン及びコンポーネント・サマリースコア、CoEQ の項目及びドメインスコアに関して、試験期間を通じて全般的に投与群間の統計的有意差は認められなかった。IWQOL-Lite-CT スコアは経口セマグルチドで良好な傾向を示し、一部のスコアに有意差が認められたが、この結果は試験期間を通しては維持されなかった。

安全性の結果：

2 型糖尿病患者を対象とした 78 週間の本第 3a 相試験において、メトホルミン単独療法又はメトホルミン+SU の併用療法に追加して経口セマグルチド（3 mg、7 mg 又は 14 mg）又はシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与を実施した結果、安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。経口セマグルチドの安全

性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。主な安全性及び忍容性の結果を以下に要約する。

安全性の評価では、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象に関しては、in-trial 観察期間を用いた。

すべての有害事象

有害事象（事前規定した注目すべき安全性領域を含む）の要約を表 6 に示す。

- 有害事象を報告した被験者の割合は、群間で同様であった。
- 有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。
- 経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群では、重篤な有害事象を報告した被験者の割合が低かった。
- 試験期間中 13 例が死亡した。イベント判定委員会が確認した死因又は治験責任医師が報告した事象名に特段の傾向はみられなかった。
- 経口セマグルチド 14 mg 群で、有害事象のために治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合が高かった。これは、胃腸障害の有害事象（悪心、下痢、嘔吐及び食欲減退）により早期に治験薬の投与を中止した被験者が多いことを反映していた。

注目すべき安全性領域の有害事象

評価した注目すべき安全性領域の範囲で、経口セマグルチドに関する新たな安全性の懸念は指摘されなかった（表 6）。

- 胃腸障害の有害事象は、他の 3 群に比べ経口セマグルチド 14 mg 群の被験者の割合が高かった。
- 最も高頻度で発現した胃腸障害の有害事象は悪心、下痢及び嘔吐であった。
- 経口セマグルチドの各群の悪心及び嘔吐の発現頻度は用量依存的であった。
  - 悪心：経口セマグルチド 3 mg 群（7.3%）、7 mg 群（13.4%）及び 14 mg 群（15.1%）、シタグリプチン 100 mg 群（6.9%）
  - 嘔吐：経口セマグルチド 3 mg 群（2.8%）、7 mg 群（6.0%）及び 14 mg 群（9.0%）、シタグリプチン 100 mg 群（4.1%）
  - 悪心及び嘔吐の大部分は非重篤で、軽度から中等度であった。

- 胆嚢関連の事象、EAC が確認した急性腎障害及び EAC が確認した急性膵炎は少なく、4 投与群に均等に分布していた。

- EAC に確認された心血管系事象の発現状況は、経口セマグルチドとシタグリプチンで概ね同様であった。
  - 経口セマグルチド 3 mg 群（3.2%）、7 mg 群（1.5%）及び 14 mg 群（1.1%）、シタグリプチン 100 mg 群（2.1%）

- EAC に確認された悪性新生物の発現状況は、経口セマグルチドとシタグリプチンで概ね同様であった。
  - 経口セマグルチド 3 mg 群（1.1%）、7 mg 群（1.9%）及び 14 mg 群（0.6%）、シタグリプチン 100 mg 群（1.5%）
  - 皮膚癌の報告は経口セマグルチドでわずかに多かった〔経口セマグルチド 3 mg 群（2 件）、7 mg 群（5 件）及び 14 mg 群（0 件）、シタグリプチン 100 mg 群（1 件）〕。全 8 件の皮膚癌に治験薬以外の要因が認められた。
  - 悪性黒色腫の事象は報告されなかった。

- 糖尿病網膜症に関連する事象及び合併症を報告した被験者の割合は、群間で同様であった。

表 6：注目すべき安全性領域を含む有害事象ー安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	466				464				465				466			
Exposure time (years) - OT	662				669				650				687			
Observation time (years) - IT	713				718				717				729			
Overview of adverse events																
Total number of events - OT	370	(79.4)	1774	268	363	(78.2)	1686	252	370	(79.6)	1824	281	388	(83.3)	1852	270
Serious adverse events - OT	64	(13.7)	99	15	47	(10.1)	57	9	44	(9.5)	80	12	58	(12.4)	83	12
Severe - OT	47	(10.1)	75	11	37	(8.0)	46	7	40	(8.6)	57	9	53	(11.4)	87	13
Probable related [1] - OT	43	(9.2)	58	9	66	(14.2)	111	17	88	(18.9)	163	25	54	(11.6)	88	13
Fatal - IT [4]	5	(1.1)	6	1	3	(0.6)	6	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	6	1
Drug withdrawn - OT	26	(5.6)	38	6	27	(5.8)	41	6	54	(11.6)	85	13	24	(5.2)	28	4
Safety focus areas [2]																
Gastrointestinal disorders - OT	150	(32.2)	311	47	164	(35.3)	380	57	196	(42.2)	480	74	150	(32.2)	312	45
Renal disorders – OT	5	(1.1)	6	1	4	(0.9)	4	1	8	(1.7)	8	1	2	(0.4)	2	0
Hepatic disorders - OT	23	(4.9)	28	4	26	(5.6)	35	5	19	(4.1)	23	4	25	(5.4)	33	5
Gallbladder-related disorders - OT	12	(2.6)	15	2	8	(1.7)	8	1	5	(1.1)	7	1	12	(2.6)	15	2
Pancreatitis - OT	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0
Cardiovascular disorders - IT	46	(9.9)	62	9	41	(8.8)	52	7	28	(6.0)	37	5	42	(9.0)	63	9
Neoplasms - IT	38	(8.2)	50	7	39	(8.4)	52	7	36	(7.7)	46	6	39	(8.4)	47	6
Malignant neoplasms - IT	6	(1.3)	6	1	8	(1.7)	8	1	4	(0.9)	4	1	7	(1.5)	8	1
Diabetic retinopathy [3] - IT	31	(6.7)	34	5	28	(6.0)	33	5	26	(5.6)	27	4	36	(7.7)	41	6
Lactic acidosis - OT	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
Immunogenicity - OT	17	(3.6)	19	3	20	(4.3)	22	3	25	(5.4)	27	4	32	(6.9)	40	6
Rare events - IT	11	(2.4)	13	2	11	(2.4)	13	2	6	(1.3)	6	1	9	(1.9)	10	1
Overdose - OT	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	4	(0.9)	4	1	8	(1.7)	10	1
Medication errors - OT	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	4	1	6	(1.3)	6	1	9	(1.9)	11	2
Abuse and misuse – OT	0				0				0				0			
Susp. trans. of infect. agent – OT	0				0				1	(0.2)	1	0	0			

[1]: related as judged by the investigator;
[2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events;
[3]: diabetic retinopathy and related complications; [4]: One fatal event is not listed in table as the subject had not been exposed to trial product. The subject had been randomised to treatment with oral semaglutide 7 mg;

N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial;
sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin; susp. trans. of infect. agent: suspected transfer of infectious agent.

低血糖

低血糖の発現はシタグリプチン 100 mg 群でやや多く報告された（表 7）。

- 5 件の重大な低血糖が 5 例に発現した。
- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖が 1 回以上発現するリスクは、シタグリプチン 100 mg 群と比較して、経口セマグルチド 3 mg 群で統計的に有意に低かったが、経口セマグルチド 7 mg 群と経口セマグルチド 14 mg 群では有意差は認められなかった。
- いずれの投与群でも、重大な又は血糖値確定症候性低血糖が発現した被験者の割合は、メトホルミンのみとの併用より（0.4～2.4%）メトホルミン+SU との併用（8.8～15.5%）で高かった。

表 7：低血糖の発現頻度－ on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg N (%)	E	R	Oral sema 7 mg N (%)	E	R	Oral sema 14 mg N (%)	E	R	Sita 100 mg N (%)	E	R
Number of subjects	466			464			465			466		
Exposure time (years)	662			669			650			687		
Severe or BG-confirmed symptomatic [1]	23 (4.9)	56	8	24 (5.2)	42	6	36 (7.7)	60	9	39 (8.4)	76	11
ADA classification [1]	102 (21.9)	332	50	108 (23.3)	358	54	131 (28.2)	570	88	112 (24.0)	405	59
Severe	0			0			1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1

	Estimate	95% CI	p-value
Odds of having at least one severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes			
Estimated odds ratio [2]			
Oral sema 3 mg / Sita 100 mg	0.56	[0.32 ; 0.96]	0.0346
Oral sema 7 mg / Sita 100 mg	0.61	[0.36 ; 1.05]	0.0731
Oral sema 14 mg / Sita 100 mg	0.91	[0.56 ; 1.47]	0.6888

[1]: observed values; [2]: estimated values; BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value <3.1 mmol/L (56 mg/dL);
N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode;
ADA: American Diabetes Association; BG: blood glucose; CI: confidence interval; E: number of episodes;
R: episodes per 100 years of exposure; sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin.

臨床検査項目の評価

経口セマグルチドの治療によりアミラーゼ及びリパーゼに用量依存的な増加が認められた（表 8）。

- アミラーゼ及びリパーゼの増加量の平均は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 3 mg 群で統計的に有意に低かった。
- リパーゼの増加量の平均は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。

その他の臨床検査パラメータ（eGFR、肝臓のパラメータ、カルシトニン及びクレアチンキナーゼを含む）に変化はみられなかった。

表 8：週ごとのアミラーゼ及びリパーゼ－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
Amylase (U/L)				
Baseline, geometric mean (CV)[1]	53 (48.6)	53 (45.4)	55 (46.4)	51 (41.9)
Ratio to baseline at week 78 [2]	1.03	1.09	1.10	1.08
Estimated treatment ratio at week 78 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Sita 100 mg	0.95 [0.92 ; 0.99]	p value: 0.0069		
Oral sema 7 mg - Sita 100 mg	1.02 [0.98 ; 1.05]	p value: 0.3498		
Oral sema 14 mg - Sita 100 mg	1.02 [0.99 ; 1.06]	p value: 0.2587		

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
Lipase (U/L)				
Baseline, geometric mean (CV)[1]	34 (65.3)	35 (61.5)	34 (70.2)	34 (63.8)
Ratio to baseline at week 78 [2]	1.03	1.16	1.19	1.11
Estimated treatment ratio at week 78 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Sita 100 mg	0.93 [0.87 ; 0.99]	p value: 0.0296		
Oral sema 7 mg - Sita 100 mg	1.04 [0.98 ; 1.11]	p value: 0.2189		
Oral sema 14 mg - Sita 100 mg	1.07 [1.00 ; 1.14]	p value: 0.0485		

[1]: observed values; [2] estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.
CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 1; sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin.

バイタルサイン

経口セマグルチドの投与により、78 週において血圧がやや低下した（表 9）。

- 収縮期血圧の低下量は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。
- 経口セマグルチドの各用量群とシタグリプチン 100 mg 群との間で、拡張期血圧の変化量に統計的有意差はみられなかった。
- 経口セマグルチドの投与により、78 週において脈拍数がやや増加した（表 9）。
- 脈拍数の増加量は、シタグリプチン 100 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。

表 9：血圧及び脈拍数－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Sita 100 mg
Systolic blood pressure (mmHg)				
Baseline, mean (SD) [1]	134 (15)	134 (14)	134 (16)	134 (16)
Change at week 78 [2]	-2	-3	-3	-0
Estimated treatment difference at week 78 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Sita 100 mg	-1 [-3 ; 0]	p value: 0.1225		
Oral sema 7 mg - Sita 100 mg	-3 [-5 ; -1]	p value: 0.0016		
Oral sema 14 mg - Sita 100 mg	-2 [-4 ; -0]	p value: 0.0122		
Diastolic blood pressure (mmHg)				
Baseline, mean (SD) [1]	80 (10)	80 (10)	80 (10)	80 (10)
Change at week 78 [2]	-1	-1	-1	-1
Estimated treatment difference at week 78 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Sita 100 mg	-0 [-1 ; 1]	p value: 0.6882		
Oral sema 7 mg - Sita 100 mg	0 [-1 ; 1]	p value: 0.8398		
Oral sema 14 mg - Sita 100 mg	0 [-1 ; 1]	p value: 0.9578		
Pulse rate (beats/min)				
Baseline, mean (SD) [1]	75 (11)	74 (10)	74 (11)	75 (11)
Change at week 78 [2]	1	1	2	0
Estimated treatment difference at week 78 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Sita 100 mg	1 [-0 ; 2]	p value: 0.1178		
Oral sema 7 mg - Sita 100 mg	1 [0 ; 2]	p value: 0.0481		
Oral sema 14 mg - Sita 100 mg	2 [1 ; 3]	p value: 0.0032		

[1]: observed values; [2] estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. SD: standard deviation CI: confidence interval; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0; sema: oral semaglutide; sita: sitagliptin.

抗セマグルチド抗体 経口セマグルチドの投与開始後、6 例に抗セマグルチド抗体が少なくとも 1 回認められた。 • 経口セマグルチド 3 mg 群（1 例）、7 mg 群（2 例）及び 14 mg 群（3 例）。 • うち 2 例は内因性 GLP-1 に対する交叉抗体が陽性であった。 • 6 例のうち *in vitro* で GLP-1 に対する中和作用を示す交叉抗体又は抗セマグルチド中和抗体が陽性の被験者はいなかった。 **身体所見** 身体所見において、ベースラインから 78 週にかけて「異常、臨床的に問題あり」から「異常、臨床的に問題あり」へ変化した被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で違いはみられなかった。
全体の結論： 本試験では、試験への組入れ時にメトホルミン単独療法又はメトホルミン+SU 併用療法を受けていた 2 型糖尿病患者において、26 週での血糖コントロールの改善及び体重の減少について、経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg のシタグリプチン 100 mg に対する優越性が検証された。HbA1c の低下について、経口セマグルチド 3 mg のシタグリプチン 100 mg に対する非劣性は検証されなかった。シタグリプチン 100 mg と比較した血糖コントロールの改善は、経口セマグルチド 7 mg では 52 週まで、経口セマグルチド 14 mg では 78 週まで維持されていた。また、シタグリプチン 100 mg と比較した体重減少は、経口セマグルチドのすべての用量で 78 週まで維持された。 78 週間の経口セマグルチド 3 mg、7 mg 及び 14 mg による治療において、安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。安全性及び忍容性プロファイルはその他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.28.2 有害事象（全集団）

表2.7.6.28.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	466			464			465			466		
Exposure time (years)	662			669			650			687		
Events	370 (79.4)	1774	268	363 (78.2)	1686	252	370 (79.6)	1824	281	388 (83.3)	1852	270
胃腸障害	150 (32.2)	311	47	164 (35.3)	380	57	196 (42.2)	480	74	150 (32.2)	312	45
悪心	34 (7.3)	42	6	62 (13.4)	74	11	70 (15.1)	88	14	32 (6.9)	40	6
下痢	45 (9.7)	63	10	53 (11.4)	81	12	57 (12.3)	75	12	37 (7.9)	44	6
嘔吐	13 (2.8)	15	2	28 (6.0)	42	6	42 (9.0)	82	13	19 (4.1)	26	4
腹痛	13 (2.8)	13	2	10 (2.2)	10	1	23 (4.9)	24	4	17 (3.6)	18	3
便秘	22 (4.7)	22	3	15 (3.2)	15	2	22 (4.7)	26	4	20 (4.3)	25	4
胃食道逆流性疾患	12 (2.6)	12	2	13 (2.8)	13	2	18 (3.9)	22	3	6 (1.3)	8	1
腹部不快感	11 (2.4)	20	3	11 (2.4)	15	2	17 (3.7)	17	3	12 (2.6)	17	2
消化不良	12 (2.6)	13	2	21 (4.5)	23	3	15 (3.2)	21	3	11 (2.4)	12	2
胃炎	4 (0.9)	5	1	7 (1.5)	7	1	11 (2.4)	11	2	10 (2.1)	10	1
上腹部痛	9 (1.9)	14	2	15 (3.2)	17	3	9 (1.9)	13	2	11 (2.4)	12	2
腹部膨満	7 (1.5)	7	1	7 (1.5)	7	1	8 (1.7)	8	1	11 (2.4)	15	2
鼓腸	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	6 (1.3)	8	1	8 (1.7)	9	1
口内乾燥	0			0			6 (1.3)	6	1	1 (0.2)	2	0
大腸ポリープ	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	6 (1.3)	7	1	5 (1.1)	5	1
慢性胃炎	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
臍ヘルニア	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	5	1	2 (0.4)	2	0
おくび	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
バレット食道	0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	0		
胃酸過多	0			0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	2	0
急性膵炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
憩室	4 (0.9)	4	1	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
齲歯	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	4	1	4 (0.9)	4	1
歯痛	8 (1.7)	10	2	11 (2.4)	12	2	2 (0.4)	4	1	6 (1.3)	10	1
直腸出血	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
軟便	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	2	0
腹部圧痛	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
裂孔ヘルニア	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
異常便	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
胃ポリープ	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
胃憩室	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胃障害	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
胃腸音異常	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胃潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
胃排出不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
下腹部痛	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0
逆流性胃炎	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
血便排泄	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
口腔知覚不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
口腔粘膜水疱形成	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
口内炎	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
歯の脱落	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
歯周病	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
歯肉障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
痔出血	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
十二指腸ポリープ	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
十二指腸潰瘍	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
小腸炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
食中毒	3	(0.6)	3	0	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
食道炎	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
唾液腺障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
大腸炎	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
腸憩室	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	4	1	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
直腸ポリープ	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
腹部ヘルニア	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
変色便	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
便習慣変化	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
嚥下障害	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
肛門失禁	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
鼡径ヘルニア	0				1	(0.2)	2	0	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0
びらん性胃炎	0				0				0				2	(0.4)	2	0
アフタ性潰瘍	0				1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
イレウス	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ブルンネル腺過形成	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
マロリー・ワイス症候群	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
レッチング	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
胃十二指腸炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胃静脈瘤	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
胃腸出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
過敏性腸症候群	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
回腸潰瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血栓性痔核	0			0			0			1 (0.2)	1	0
呼気臭	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
口腔障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
口唇乾燥	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腰ヘルニア	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	4	1	0			0		
歯の障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯周の炎症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯肉出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
痔核	6 (1.3)	6	1	3 (0.6)	3	0	0			5 (1.1)	5	1
消化管運動障害	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
消化性潰瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
食道ポリープ	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心窩部不快感	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
唾液腺結石	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
唾液腺痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
弛緩歯	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腸炎	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
腸管ポリープ	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
排便回数減少	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
排便回数増加	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
反応性胃障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
非感染性歯肉炎	0			2 (0.4)	3	0	0			0		
腹腔動脈狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腹水	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
噴出性嘔吐	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
便量減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
麻痺性イレウス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性膵炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
門脈圧亢進性胃障害	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
嚥下痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膵脂肪変性	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
膵石症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膵嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感染症および寄生虫症	196 (42.1)	384	58	189 (40.7)	347	52	182 (39.1)	319	49	204 (43.8)	417	61
上咽頭炎	53 (11.4)	74	11	49 (10.6)	65	10	47 (10.1)	57	9	47 (10.1)	69	10
上気道感染	36 (7.7)	53	8	35 (7.5)	50	7	26 (5.6)	34	5	32 (6.9)	49	7
尿路感染	30 (6.4)	33	5	21 (4.5)	26	4	23 (4.9)	30	5	26 (5.6)	32	5
インフルエンザ	30 (6.4)	36	5	25 (5.4)	29	4	18 (3.9)	21	3	30 (6.4)	35	5
気管支炎	16 (3.4)	18	3	19 (4.1)	20	3	17 (3.7)	18	3	22 (4.7)	30	4
胃腸炎	6 (1.3)	6	1	10 (2.2)	10	1	14 (3.0)	16	2	5 (1.1)	5	1
咽頭炎	16 (3.4)	18	3	14 (3.0)	18	3	10 (2.2)	11	2	9 (1.9)	10	1
副鼻腔炎	9 (1.9)	9	1	5 (1.1)	6	1	9 (1.9)	9	1	18 (3.9)	24	3
下気道感染	5 (1.1)	6	1	4 (0.9)	4	1	7 (1.5)	9	1	4 (0.9)	11	2
肺炎	10 (2.1)	10	2	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	7	1	7 (1.5)	7	1
蜂巣炎	7 (1.5)	8	1	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1	5 (1.1)	5	1
結膜炎	6 (1.3)	6	1	0			4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	4	1
帯状疱疹	6 (1.3)	6	1	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	2	0
ウイルス性気道感染	0			2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	4 (0.9)	4	1
ウイルス性上気道感染	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
気道感染	1 (0.2)	2	0	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	6	1	2 (0.4)	2	0
耳感染	0			3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	3	0
爪囲炎	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
爪真菌症	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
扁桃炎	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	1 (0.2)	1	0
膀胱炎	7 (1.5)	10	2	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	6 (1.3)	9	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
せつ	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
ウイルス感染	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
ヘリコバクター感染	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
口腔ヘルペス	0			4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1
四肢膿瘍	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
歯感染	0			5 (1.1)	6	1	2 (0.4)	2	0	6 (1.3)	6	1
真菌感染	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	5	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
足部白癬	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
皮膚真菌感染	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
ウイルス性気管支炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
エンテロウイルス性胃腸炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
カンジダ感染	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	6	1
カンジダ性亀頭炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0
ダニ皮膚炎	0			0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
ヘリコバクター性胃炎	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
マイコバクテリア性疾患キャリアー	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
化膿	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
外陰腟真菌感染	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
感染性腸炎	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
感染性皮膚嚢腫	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
気管気管支炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
急性中耳炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
憩室炎	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
限局性感染	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
口腔カンジダ症	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
喉頭炎	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
細菌性咽頭炎	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
細菌性下痢	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
歯周炎	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
歯髄炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
歯肉炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯肉膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
歯膿瘍	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
手白癬	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
消化管感染	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	6	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
創傷感染	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
唾液腺炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
中耳炎	0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
虫垂炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
乳房膿瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
敗血症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
敗血症性静脈炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	0		
皮膚感染	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
鼻炎	6 (1.3)	6	1	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	5	1
鼻膿瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
迷路炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
ウイルス性結膜炎	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
ウイルス性喉頭炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
クレブシエラ菌性肺炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
デング熱	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
ノロウイルス性胃腸炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
ヘルペスウイルス感染	0			1 (0.2)	2	0	0			0		
ロタウイルス胃腸炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
異型肺炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
咽頭扁桃炎	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
外陰部膿瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	0			3 (0.6)	3	0
外耳炎	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	3	0	0			0		
感染性胆嚢炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感染性皮膚炎	0			0			0			2 (0.4)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼感染	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
眼瞼感染	0				0				0				1	(0.2)	1	0
寄生虫感染	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				0			
気管炎	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
股部白癬	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
口角口唇炎	0				0				0				2	(0.4)	2	0
口腔感染	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
骨髄炎	1	(0.2)	2	0	0				0				0			
骨盤膿瘍	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
細菌性外陰腟炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
細菌性気管支炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
細菌性結膜炎	0				2	(0.4)	2	0	0				0			
細菌性耳感染	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
細菌性消化管感染	0				0				0				1	(0.2)	1	0
細菌性鼻炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
細菌性腹膜炎	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
歯冠周囲炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
手足口病	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
食道カンジダ症	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
神経梅毒	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
腎盂腎炎	0				1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0
性器感染	0				0				0				1	(0.2)	1	0
精巣炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
精巣上体炎	0				1	(0.2)	2	0	0				0			
精巣膿瘍	0				0				0				1	(0.2)	1	0
前庭神経炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
体部白癬	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
丹毒	0				0				0				1	(0.2)	1	0
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
乳腺炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
尿路性敗血症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
膿瘍	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
麦粒腫	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
腹壁膿瘍	0				1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腹膜炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
包虫症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
慢性副鼻腔炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
慢性扁桃炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
無症候性細菌尿	0			0			0			1 (0.2)	1	0
毛巣嚢胞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
毛包炎	0			0			0			2 (0.4)	2	0
咬傷感染	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
癜風	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腟感染	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
蟯虫症	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
鼡径部膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	112 (24.0)	192	29	91 (19.6)	157	23	107 (23.0)	170	26	121 (26.0)	182	26
背部痛	24 (5.2)	35	5	25 (5.4)	31	5	25 (5.4)	26	4	29 (6.2)	35	5
関節痛	22 (4.7)	30	5	14 (3.0)	18	3	21 (4.5)	27	4	30 (6.4)	33	5
変形性関節症	20 (4.3)	24	4	9 (1.9)	10	1	13 (2.8)	15	2	12 (2.6)	16	2
筋骨格痛	5 (1.1)	5	1	7 (1.5)	7	1	10 (2.2)	11	2	13 (2.8)	13	2
四肢痛	19 (4.1)	22	3	12 (2.6)	14	2	10 (2.2)	11	2	11 (2.4)	12	2
筋骨格系胸痛	7 (1.5)	7	1	0			8 (1.7)	8	1	4 (0.9)	4	1
筋肉痛	7 (1.5)	7	1	14 (3.0)	15	2	8 (1.7)	10	2	7 (1.5)	7	1
筋痙縮	10 (2.1)	11	2	7 (1.5)	9	1	6 (1.3)	8	1	7 (1.5)	7	1
頚部痛	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	5	1
滑液嚢腫	0			3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
椎間板変性症	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
変形性脊椎症	0			4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
腱炎	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	4	1
外骨腫	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
関節腫脹	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
骨端症	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	0		
脊椎すべり症	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
弾発指	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
デュプイトラン拘縮	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
顎関節症候群	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
滑液包炎	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	0		
滑膜炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
関節リウマチ	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
関節炎	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	5	1
関節周囲炎	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
関節障害	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
筋拘縮	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
筋骨格硬直	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
結晶性関節障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肩回旋筋腱板症候群	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
側腹部痛	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	6	1
側弯症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
足底筋膜炎	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
多発性関節炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
椎間板障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
椎間板突出	6 (1.3)	6	1	6 (1.3)	6	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
糖尿病性筋萎縮	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
軟骨疾患	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
軟部組織腫瘤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腱障害	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
腱鞘炎	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
腱性拘縮	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
鼡径部痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
ミオパチー	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
リウマチ性障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
乾癬性関節症	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
関節ロック	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
関節可動域低下	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
関節不安定	0			0			0			1 (0.2)	1	0
筋緊張	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
筋膜疼痛症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
筋力低下	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頚部腫瘤	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
後天性鉤爪趾	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
骨粗鬆症	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
四肢腫瘤	0			0			0			1 (0.2)	1	0
斜頚	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
成長痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脊柱後弯症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脊椎炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脊椎骨棘	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脊椎痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
足変形	0			0			0			1 (0.2)	1	0
椎間孔狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
痛風性関節炎	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
肋間筋肉痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腱痛	0			0			0			2 (0.4)	2	0
腱付着部症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
神経系障害	80 (17.2)	123	19	77 (16.6)	112	17	80 (17.2)	119	18	85 (18.2)	128	19
頭痛	29 (6.2)	37	6	30 (6.5)	40	6	37 (8.0)	51	8	36 (7.7)	57	8
浮動性めまい	9 (1.9)	15	2	10 (2.2)	12	2	21 (4.5)	23	4	14 (3.0)	17	2
味覚異常	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	6	1	6 (1.3)	6	1	2 (0.4)	2	0
手根管症候群	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
神経痛	0			0			4 (0.9)	4	1	0		
糖尿病性ニューロパチー	6 (1.3)	6	1	8 (1.7)	8	1	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1
末梢性ニューロパチー	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	6	1	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1
虚血性脳卒中	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
坐骨神経痛	5 (1.1)	7	1	3 (0.6)	4	1	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1
片頭痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	2	0
パーキンソニズム	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
感覚鈍麻	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
緊張性頭痛	0			0			1 (0.2)	2	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頚髄神経根障害	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
頚腕症候群	0			2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	0		
錯感覚	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
失神	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	3	0	1 (0.2)	1	0
振戦	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
足根管症候群	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
認知障害	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
平衡障害	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
嗜眠	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
パーキンソン病	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
モートン神経痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
下肢静止不能症候群	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
会話障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外傷後頭痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
感覚消失	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感覚障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
顔面部神経痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
顔面麻痺	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
記憶障害	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
虚血性脳小血管疾患	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
傾眠	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	0			4 (0.9)	5	1
頚動脈硬化症	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
血管性脳症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
健忘	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	2	0
言語障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腰髄神経根障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腰仙部神経根障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
三叉神経痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
視床梗塞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
失神寸前の状態	0			0			0			1 (0.2)	1	0
灼熱感	2 (0.4)	2	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
重症筋無力症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
出血性卒中	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
振動覚低下	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
神経圧迫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
睡眠の質低下	0			0			0			1 (0.2)	1	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
多発ニューロパチー	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
頭蓋内出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
頭部不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
認知障害発作	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脳幹卒中	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脳症	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
脳動脈硬化症	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
脳微小血管症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
白質病変	0			0			0			1 (0.2)	1	0
反射減弱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
味覚消失	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
肋間神経痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腓骨神経麻痺	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
臨床検査	57 (12.2)	78	12	57 (12.3)	83	12	73 (15.7)	108	17	68 (14.6)	93	14
リパーゼ増加	11 (2.4)	13	2	20 (4.3)	24	4	17 (3.7)	21	3	20 (4.3)	23	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.3)	6	1	12 (2.6)	12	2	11 (2.4)	12	2	12 (2.6)	13	2
体重減少	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	9 (1.9)	9	1	0		
アミラーゼ増加	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1	6 (1.3)	7	1	3 (0.6)	3	0
血中ブドウ糖減少	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	6 (1.3)	7	1	0		
血圧上昇	4 (0.9)	5	1	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	6	1	2 (0.4)	2	0
血中カルシトニン増加	4 (0.9)	5	1	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1
膵酵素増加	1 (0.2)	2	0	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
トランスアミナーゼ上昇	0			0			2 (0.4)	2	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肝酵素上昇	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
血圧低下	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
グリコヘモグロビン増加	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ビタミンＤ減少	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
プロゲステロン減少	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
ヘマトクリット減少	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
ヘリコバクター検査陽性	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
冠血管造影	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
肝機能検査値上昇	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
眼圧上昇	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
結腸内視鏡検査	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血圧異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血小板数増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中カリウム増加	0			0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
血中カルシトニン異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中テストステロン減少	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
血中トリグリセリド増加	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0
血中尿素増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
好酸球数増加	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺スキャン	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
脂質減少	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心電図再分極異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
前立腺特異性抗原増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
尿中血陽性	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
白血球数増加	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
ヒト上皮成長因子受容体減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ビタミンＢ１２減少	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
リンパ球形態異常	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血清フェリチン減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中カルシウム減少	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中カルシウム増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中クレアチニン異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中クレアチニン増加	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
血中ビリルビン増加	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中乳酸増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
好塩基球数増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
細胞診正常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糸球体濾過率減少	3 (0.6)	4	1	1 (0.2)	1	0	0			4 (0.9)	5	1
脂質増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
収縮期血圧上昇	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
心雑音	0			0			0			2 (0.4)	2	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図Ｑ波	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図ＳＴ部分異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図異常	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
心電図異常ＱＲＳ群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心電図変化	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心拍数増加	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
腎機能検査異常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
前立腺特異性抗原異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
体温上昇	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
体重増加	2 (0.4)	2	0	0			0			4 (0.9)	4	1
単球数減少	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖鎖抗原１９－９増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
白血球数減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
平均血小板容積増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
遊離前立腺特異性抗原増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
代謝および栄養障害	64 (13.7)	82	12	62 (13.4)	71	11	72 (15.5)	79	12	75 (16.1)	88	13
食欲減退	8 (1.7)	8	1	14 (3.0)	15	2	32 (6.9)	32	5	14 (3.0)	15	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脂質異常症	11 (2.4)	11	2	7 (1.5)	8	1	11 (2.4)	12	2	13 (2.8)	13	2
高カリウム血症	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0
高血糖	11 (2.4)	11	2	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	10 (2.1)	10	1
鉄欠乏	0			0			4 (0.9)	4	1	0		
高尿酸血症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0
痛風	6 (1.3)	6	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0
ビタミンＤ欠乏	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	8 (1.7)	8	1
食欲亢進	1 (0.2)	2	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
肥満	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
２型糖尿病	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
コントロール不良の糖尿病	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	4	1
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
フルクトース不耐症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
高カルシウム血症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
高リパーゼ血症	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	6	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
高脂血症	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
脱水	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
低カリウム血症	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
糖尿病	12 (2.6)	16	2	6 (1.3)	6	1	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	5	1
３型糖尿病	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ビタミン欠乏症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
異常体重減少	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
異常体重増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血液量減少症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
高アミラーゼ血症	0			1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	3	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0
高トリグリセリド血症	4 (0.9)	5	1	2 (0.4)	2	0	0			3 (0.6)	3	0
低ナトリウム血症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
低血糖	0			0			0			1 (0.2)	1	0
糖尿病性代謝代償不全	0			3 (0.6)	3	0	0			3 (0.6)	3	0
乳酸アシドーシス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼障害	69 (14.8)	86	13	55 (11.9)	72	11	65 (14.0)	77	12	63 (13.5)	75	11

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
白内障	18	(3.9)	19	3	12	(2.6)	13	2	17	(3.7)	17	3	11	(2.4)	11	2
糖尿病網膜症	27	(5.8)	27	4	24	(5.2)	25	4	16	(3.4)	16	2	27	(5.8)	28	4
高血圧性網膜症	5	(1.1)	5	1	4	(0.9)	4	1	5	(1.1)	5	1	2	(0.4)	2	0
網膜症	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	4	(0.9)	4	1	0			
結膜出血	0				0				3	(0.6)	3	0	0			
網膜出血	1	(0.2)	1	0	0				3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0
黄斑線維症	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
黄斑浮腫	0				2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	2	0
眼瞼炎	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0	0			
近視	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
老視	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
黄斑症	0				1	(0.2)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
黄斑変性	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
開放隅角緑内障	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
眼乾燥	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
眼刺激	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
眼脂	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
眼痛	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
眼部不快感	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
高眼圧症	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
弱視	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
硝子体変性	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
動脈硬化性網膜症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
閉塞隅角緑内障	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
霧視	5	(1.1)	5	1	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
網膜ドルーゼン	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
網膜血管瘤	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
翼状片	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
乱視	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
緑内障	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
アレルギー性結膜炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
遠視	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
加齢黄斑変性	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0
核性白内障	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
角膜炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乾性加齢黄斑変性	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼充血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
眼瞼下垂	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼瞼障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
眼瞼皮膚弛緩症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
眼瞼痙攣	0			0			0			1 (0.2)	1	0
強膜炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
結膜刺激	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
後天性涙道狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
後嚢部混濁	0			0			0			1 (0.2)	1	0
視力障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
硝子体出血	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
硝子体障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
硝子体剥離	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
硝子体浮遊物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
色素性緑内障	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
増殖性網膜症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
潰瘍性角膜炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性白内障	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性網膜浮腫	3 (0.6)	3	0	0			0			1 (0.2)	1	0
虹彩炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮質白内障	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
複視	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
網膜血管障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
網膜剥離	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
網膜変性	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
網膜裂孔	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
流涙増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	49 (10.5)	67	10	56 (12.1)	76	11	54 (11.6)	68	10	57 (12.2)	77	11
転倒	5 (1.1)	8	1	3 (0.6)	4	1	6 (1.3)	8	1	6 (1.3)	6	1
挫傷	6 (1.3)	8	1	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	7	1	4 (0.9)	4	1
節足動物咬傷	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	5	1	5 (1.1)	6	1	3 (0.6)	3	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
偶発的過量投与	0			0			3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1
裂傷	1 (0.2)	1	0	6 (1.3)	6	1	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1
靭帯捻挫	3 (0.6)	4	1	8 (1.7)	8	1	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
手骨折	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
足骨折	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
投薬過誤	0			1 (0.2)	3	0	2 (0.4)	2	0	0		
脳振盪	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
過量投与	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	6	1
外傷後頚部症候群	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
角膜擦過傷	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸部損傷	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
血管偽動脈瘤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肩甲骨骨折	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
鎖骨骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
四肢損傷	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
事故	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
処置による疼痛	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0
処置後便秘	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
焼痂	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
人工皮膚炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
節足動物刺傷	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
仙骨骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
創傷	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
足関節部骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
体内異物	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
動物咬傷	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
軟部組織損傷	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
肉離れ	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	6	1	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
熱傷	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
熱中症	1 (0.2)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
剥離骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
半月板損傷	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
閉塞性瘢痕ヘルニア	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
労働災害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
橈骨骨折	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
瘢痕ヘルニア	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
くも膜下出血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
外傷性骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
関節損傷	0			0			0			2 (0.4)	2	0
関節脱臼	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼の擦過傷	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼外傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
眼挫傷	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
頚椎骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
誤薬投与	0			0			0			1 (0.2)	1	0
交通事故	2 (0.4)	4	1	1 (0.2)	1	0	0			0		
硬膜下血腫	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
骨亀裂	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
骨端骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
歯牙損傷	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
歯牙破折	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
尺骨骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
銃創	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
処置後血腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
処置後合併症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
処置後出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
上肢骨折	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
上顎炎	1 (0.2)	1	0	0			0			3 (0.6)	3	0
心膜切開後症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
損傷	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
大腿骨骨折	0			0			0			1 (0.2)	1	0
第１度熱傷	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
頭蓋底骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
頭部損傷	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	3	0	0			1 (0.2)	1	0
軟骨損傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
皮膚擦過傷	0			2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	3	0
尾骨骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼻部損傷	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
膝蓋骨骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
肋骨骨折	0			3 (0.6)	3	0	0			3 (0.6)	3	0
咬刺傷	0			0			0			1 (0.2)	2	0
瘢痕	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腱損傷	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
靭帯断裂	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52 (11.2)	67	10	53 (11.4)	64	10	47 (10.1)	65	10	49 (10.5)	65	9
咳嗽	17 (3.6)	17	3	8 (1.7)	8	1	12 (2.6)	12	2	16 (3.4)	17	2
口腔咽頭痛	7 (1.5)	7	1	9 (1.9)	9	1	8 (1.7)	9	1	10 (2.1)	13	2
喘息	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	5	1	5 (1.1)	5	1	4 (0.9)	5	1
呼吸困難	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	5	1	1 (0.2)	1	0
鼻漏	0			2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	0		
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
しゃっくり	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
アレルギー性鼻炎	0			4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	6	1
鼻出血	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	4	1	1 (0.2)	1	0
鼻閉	6 (1.3)	6	1	0			2 (0.4)	2	0	0		
くしゃみ	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
咽頭嚢腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
急性呼吸不全	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
急性肺水腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸膜炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
胸膜痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
呼吸障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
湿性咳嗽	0			2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	2	0	0		
上気道うっ血	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
上気道の炎症	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	7	1	1 (0.2)	3	0	2 (0.4)	2	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
発声障害	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
副鼻腔痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性気管支炎	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アレルギー性副鼻腔炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
カタル	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
咽喉乾燥	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
咽喉刺激感	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
横隔膜障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
間質性肺疾患	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
気管支痙攣	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
気胸	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
胸水	0			0			0			1 (0.2)	1	0
口腔咽頭不快感	0			0			0			1 (0.2)	2	0
上気道咳症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
肺腫瘤	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0
肺障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肺水腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
肺臓炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
鼻そう痒症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
鼻茸	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
鼻中隔弯曲	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
副鼻腔障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
副鼻腔不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
無気肺	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
労作性呼吸困難	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
喀血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
喘鳴	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (9.2)	54	8	29 (6.3)	39	6	42 (9.0)	50	8	55 (11.8)	67	10
疲労	9 (1.9)	9	1	6 (1.3)	6	1	15 (3.2)	16	2	14 (3.0)	16	2
倦怠感	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	9	1	4 (0.9)	4	1	0		
末梢性浮腫	7 (1.5)	10	2	5 (1.1)	5	1	4 (0.9)	4	1	11 (2.4)	11	2
疼痛	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	0		
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	2	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1
非心臓性胸痛	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	3 (0.6)	3	0
胸痛	4 (0.9)	4	1	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
末梢腫脹	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
無力症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	7 (1.5)	7	1
ポリープ	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
異常感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
顔面痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸部不快感	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
腫脹	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
線維症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
早期満腹	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
発熱	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
微石症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
悪寒	0			0			0			1 (0.2)	1	0
圧痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
医療機器関連合併症	0			1 (0.2)	2	0	0			0		
炎症	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
空腹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
口渇	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
治癒不良	0			0			0			1 (0.2)	1	0
治療不成功	1 (0.2)	1	0	0			0			3 (0.6)	3	0
腫瘤	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
小結節	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			0		
恥骨上痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
潰瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
浮腫	3 (0.6)	3	0	0			0			5 (1.1)	6	1
歩行障害	0			0			0			2 (0.4)	2	0
埋込み部位漏出	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚および皮下組織障害	37 (7.9)	41	6	25 (5.4)	31	5	42 (9.0)	51	8	39 (8.4)	52	8
そう痒症	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	8 (1.7)	8	1	5 (1.1)	5	1
発疹	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	4	1	7 (1.5)	8	1	6 (1.3)	9	1
皮膚炎	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0
接触皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0			4 (0.9)	5	1	4 (0.9)	5	1
湿疹	4 (0.9)	5	1	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚病変	2 (0.4)	2	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
蕁麻疹	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
ざ瘡	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
乾癬	0			0			2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0
多汗症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
過角化	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	5	1	1 (0.2)	1	0	0		
紫斑	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
掌蹠角皮症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
寝汗	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
水疱	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
皮膚のつっぱり感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚乾燥	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
皮膚症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
嵌入爪	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
そう痒性皮疹	0			0			0			2 (0.4)	2	0
アレルギー性皮膚炎	0			1 (0.2)	1	0	0			4 (0.9)	4	1
メラノーシス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
異汗性湿疹	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
寒冷蕁麻疹	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血管浮腫	3 (0.6)	3	0	0			0			0		
光線角化症	0			1 (0.2)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
紅斑	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
酒さ	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
色素沈着障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
神経障害性潰瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
神経皮膚炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
全身性皮疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脱毛症	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
男性型多毛症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性足病変	2 (0.4)	2	0	0			0			2 (0.4)	3	0
皮脂欠乏性湿疹	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
皮膚出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮膚潰瘍	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚嚢腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮膚剥脱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
皮膚反応	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚疼痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性蕁麻疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血管障害	43 (9.2)	49	7	36 (7.8)	41	6	37 (8.0)	41	6	41 (8.8)	43	6
高血圧	30 (6.4)	33	5	24 (5.2)	28	4	26 (5.6)	26	4	29 (6.2)	29	4
起立性低血圧	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	0		
深部静脈血栓症	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
低血圧	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
ほてり	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
血腫	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
静脈血栓症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
末梢血管障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
末梢静脈疾患	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
末梢動脈閉塞	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
コントロール不良の血圧	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
間欠性跛行	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
虚血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血栓症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血栓性静脈炎	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	3	0
高血圧性血管障害	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
静脈瘤	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
側頭動脈炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
大動脈狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
大動脈瘤	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
糖尿病性微小血管症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
動脈硬化症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
本態性高血圧症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
末梢冷感	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腕頭動脈狭窄	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腕頭動脈硬化症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
心臓障害	36	(7.7)	47	7	32	(6.9)	43	6	24	(5.2)	33	5	36	(7.7)	57	8
うっ血性心不全	4	(0.9)	4	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	0			
心房細動	9	(1.9)	9	1	4	(0.9)	4	1	3	(0.6)	3	0	9	(1.9)	9	1
狭心症	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0
心筋虚血	0				0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
心不全	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0			
僧帽弁閉鎖不全症	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0			
洞性徐脈	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
洞性頻脈	0				3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	4	(0.9)	4	1
右脚ブロック	3	(0.6)	3	0	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0
冠動脈疾患	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	3	0
高血圧性心筋症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
左脚ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
左室肥大	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
三尖弁閉鎖不全症	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
心筋梗塞	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
心筋線維症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
心室肥大	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
心障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
大動脈弁閉鎖不全症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
第二度房室ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
頻脈	3	(0.6)	3	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
不安定狭心症	4	(0.9)	4	1	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
慢性心不全	3	(0.6)	3	0	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	4	1
うっ血性心筋症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
拡張機能障害	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
冠動脈狭窄	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				0			
冠動脈不全	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
急性冠動脈症候群	0				0				0				1	(0.2)	1	0
急性左室不全	0				0				0				1	(0.2)	1	0
急性心筋梗塞	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
急性心不全	0				0				0				1	(0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
虚血性心筋症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
虚血性僧帽弁逆流	0			0			0			1 (0.2)	1	0
高血圧性心疾患	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
左室機能不全	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
左室不全	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
徐脈	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
上室性期外収縮	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	0			1 (0.2)	1	0
上室性頻脈	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心血管障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心室血栓症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			3 (0.6)	3	0
心室性頻脈	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心臓弁膜疾患	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心停止	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心肺停止	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心房拡大	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心房粗動	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心房頻脈	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心膜腫瘤	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
第一度房室ブロック	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
動悸	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	4	1
肺動脈弁閉鎖不全症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
不整脈	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腎および尿路障害	31 (6.7)	41	6	26 (5.6)	34	5	24 (5.2)	32	5	29 (6.2)	34	5
腎嚢胞	6 (1.3)	6	1	7 (1.5)	7	1	5 (1.1)	5	1	4 (0.9)	4	1
腎機能障害	1 (0.2)	2	0	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	0		
腎結石症	9 (1.9)	10	2	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	7 (1.5)	7	1
急性腎障害	3 (0.6)	3	0	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
血尿	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
尿閉	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
排尿困難	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	5	1
慢性腎臓病	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
ミクロアルブミン尿	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
緊張性膀胱	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
神経因性膀胱	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎動脈狭窄症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎不全	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
尿管結石症	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
夜間頻尿	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
膀胱脱	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
アルブミン尿	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
下部尿路症状	0			0			0			1 (0.2)	1	0
高窒素血症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎仙痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腎臓痛	0			2 (0.4)	4	1	0			0		
多尿	0			1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
糖尿病性腎症	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
尿意切迫	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
尿失禁	0			0			0			1 (0.2)	1	0
尿路結石	0			2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
頻尿	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
末期腎疾患	0			0			0			1 (0.2)	1	0
膀胱憩室	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膀胱出口部閉塞	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膀胱肉柱形成	0			0			0			1 (0.2)	1	0
膀胱壁肥厚	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
精神障害	19 (4.1)	24	4	16 (3.4)	19	3	20 (4.3)	22	3	23 (4.9)	28	4
うつ病	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	4	1	7 (1.5)	8	1	4 (0.9)	4	1
不眠症	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	5	1	4 (0.9)	4	1	7 (1.5)	7	1
ストレス	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
リビドー減退	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	0		
異常な夢	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
心的外傷後ストレス障害	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
睡眠障害	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
不安	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	7 (1.5)	8	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
抑うつ気分	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
パーソナリティ障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
悪夢	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
快感消失	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
気分変化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
幻覚	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
錯覚	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
持続性抑うつ障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
精神状態変化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
摂食障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
全般性不安障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
早漏	0			0			0			1 (0.2)	1	0
大うつ病	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
無感情	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
譫妄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血液およびリンパ系障害	19 (4.1)	22	3	10 (2.2)	12	2	18 (3.9)	19	3	24 (5.2)	24	3
貧血	10 (2.1)	10	2	8 (1.7)	8	1	11 (2.4)	11	2	12 (2.6)	12	2
血小板減少症	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
リンパ節炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
リンパ節症	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
好酸球増加症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
赤血球増加症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
単球増加症	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	5	1
ヘモグロビン血症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血小板増加症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
好中球減少症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
好中球増加症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
白血球減少症	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
白血球増加症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脾腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脾嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝胆道系障害	23	(4.9)	33	5	26	(5.6)	34	5	17	(3.7)	26	4	28	(6.0)	38	6
脂肪肝	8	(1.7)	8	1	12	(2.6)	12	2	9	(1.9)	9	1	9	(1.9)	9	1
胆石症	6	(1.3)	6	1	3	(0.6)	3	0	4	(0.9)	4	1	7	(1.5)	7	1
肝嚢胞	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0
肝腫大	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
胆嚢ポリープ	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	0			
慢性胆嚢炎	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.4)	2	0	0			
肝細胞損傷	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
胆管嚢胞	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
胆嚢炎	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
非アルコール性脂肪肝	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
アルコール性肝硬変	0				0				0				1	(0.2)	1	0
アルコール性肝疾患	0				0				0				1	(0.2)	1	0
過形成性胆嚢症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
肝炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
肝硬変	1	(0.2)	1	0	0				0				2	(0.4)	2	0
肝障害	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				0			
肝損傷	0				0				0				1	(0.2)	1	0
肝毒性	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
急性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0	0				3	(0.6)	3	0
原発性胆汁性肝硬変	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
高ビリルビン血症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0
胆管結石	1	(0.2)	2	0	0				0				1	(0.2)	1	0
胆汁うっ滞	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
胆道ジスキネジア	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
胆嚢障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)	1	0	0				0				2	(0.4)	2	0
慢性肝炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
慢性肝不全	0				0				0				1	(0.2)	1	0
門脈圧亢進症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
門脈血栓症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
耳および迷路障害	14	(3.0)	17	3	9	(1.9)	9	1	16	(3.4)	18	3	7	(1.5)	10	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
回転性めまい	6 (1.3)	6	1	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	4	1
耳痛	4 (0.9)	5	1	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
感音性難聴	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
耳垢栓塞	0			0			2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0
頭位性回転性めまい	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
耳垢分泌過多	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
耳不快感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
耳鳴	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
外耳道の外骨腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感音性聴力低下	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
急性前庭症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
鼓膜穿孔	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
耳管機能障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
耳管閉塞	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
耳部腫脹	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
中耳滲出液	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
生殖系および乳房障害	17 (3.6)	19	3	10 (2.2)	11	2	13 (2.8)	14	2	14 (3.0)	16	2
前立腺炎	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0
良性前立腺肥大症	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0
陰茎障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
月経過多	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
女性化乳房	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
精巣嚢胞	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
前立腺腫大	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
乳房腫瘤	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
腟出血	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
バルトリン嚢腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
陰部そう痒症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
亀頭包皮炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
骨盤内嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
子宮ポリープ	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
子宮脱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
子宮内膜増殖症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乳管拡張症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
乳房痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
勃起不全	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	0			2 (0.4)	2	0
卵巣嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
膀胱瘤	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腟分泌物	0			0			0			1 (0.2)	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）	15 (3.2)	16	2	15 (3.2)	18	3	12 (2.6)	12	2	20 (4.3)	24	3
子宮平滑筋腫	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
脂肪腫	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	0		
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
肝臓血管腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
形質細胞性骨髄腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
結腸癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎細胞癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
大腸腺腫	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
皮膚乳頭腫	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
膵神経内分泌腫瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
Ｂ細胞性リンパ腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
アクロコルドン	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胃腺癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
遠隔転移を伴う乳癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
遠隔転移を伴う膵癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
化膿性肉芽腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
眼の母斑	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
基底細胞癌	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
結腸新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
結腸腺癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血管脂肪腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血管腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
甲状腺の良性新生物	2 (0.4)	2	0	0			0			4 (0.9)	4	1
甲状腺癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脂漏性角化症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
上皮内癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
浸潤性乳管癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎新生物	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
髄膜腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
前立腺癌	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
胆嚢新生物	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
直腸腺癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
直腸腺腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乳管内乳頭腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乳癌	0			0			0			2 (0.4)	2	0
脳の悪性新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肺の悪性新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
鼻腔癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
副腎腺腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
良性腺腫	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
膵臓の良性新生物	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
内分泌障害	6 (1.3)	7	1	9 (1.9)	11	2	8 (1.7)	8	1	6 (1.3)	6	1
甲状腺腫	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
下垂体機能低下症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺機能低下症	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺腫瘤	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺嚢腫	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
副腎腫瘤	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
副腎障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
アンドロゲン欠乏症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
原発性甲状腺機能低下症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
中毒性結節性甲状腺腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
副腎機能亢進症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
副腎嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
免疫系障害	2 (0.4)	2	0	11 (2.4)	11	2	7 (1.5)	7	1	8 (1.7)	9	1
季節性アレルギー	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	6	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
節足動物咬傷アレルギー	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
過敏症	0				4	(0.9)	4	1	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
サルコイドーシス	0				2	(0.4)	2	0	0				0			
ヨウ素アレルギー	0				0				0				1	(0.2)	1	0
薬物過敏症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
外科および内科処置	9	(1.9)	11	2	7	(1.5)	8	1	4	(0.9)	4	1	7	(1.5)	7	1
眼内レンズ挿入	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
経皮的冠インターベンション	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
骨折観血的整復	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
膝関節形成	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
陰茎プロステーシス挿入	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
関節注入	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
肩回旋筋腱板修復	0				0				0				1	(0.2)	1	0
歯科インプラント埋込み	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
歯周手術	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
歯内療法	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
歯肉手術	0				0				0				1	(0.2)	1	0
手根管除圧	0				1	(0.2)	2	0	0				0			
智歯抜歯	0				0				0				1	(0.2)	1	0
入院	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
白内障手術	2	(0.4)	4	1	0				0				1	(0.2)	1	0
抜歯	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0
皮膚新生物切除	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
腹腔鏡下手術	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腱鞘切開	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
臍ヘルニア修復	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
鼡径部ヘルニア修復	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
製品の問題	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
医療機器位置異常	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
２ａ型高脂血症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
陰嚢水瘤	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
先天性嚢胞性腎疾患	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
社会環境	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
身体的暴行	0				1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	466			464			465			466		
Exposure time (years)	662			669			650			687		
Events	64 (13.7)	99	15	47 (10.1)	57	9	44 (9.5)	80	12	58 (12.4)	83	12
胃腸障害	2 (0.4)	4	1	2 (0.4)	3	0	8 (1.7)	9	1	5 (1.1)	5	1
急性膵炎	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
腹痛	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
バレット食道	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胃炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
下痢	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
変色便	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
マロリー・ワイス症候群	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
悪心	0			0			0			1 (0.2)	1	0
胃潰瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
大腸ポリープ	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腹水	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
嘔吐	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膵嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
鼡径ヘルニア	0			0			0			1 (0.2)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.5)	7	1	5 (1.1)	5	1	8 (1.7)	11	2	6 (1.3)	6	1
変形性関節症	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
滑膜炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
関節痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
腰部脊柱管狭窄症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
骨端症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
糖尿病性筋萎縮	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
背部痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
頚部痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肩回旋筋腱板症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
椎間板突出	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
変形性脊椎症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
感染症および寄生虫症	15 (3.2)	18	3	7 (1.5)	7	1	7 (1.5)	8	1	12 (2.6)	13	2
肺炎	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
蜂巣炎	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
ウイルス感染	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
虫垂炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
敗血症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
敗血症性静脈炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
インフルエンザ	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
クレブシエラ菌性肺炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
感染性胆嚢炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
骨髄炎	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
骨盤膿瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
細菌性腹膜炎	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
神経梅毒	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎盂腎炎	0			1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
精巣膿瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
前庭神経炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
尿路感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
尿路性敗血症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
皮下組織膿瘍	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
腹壁膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腹膜炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心臓障害	15 (3.2)	19	3	14 (3.0)	15	2	6 (1.3)	8	1	13 (2.8)	17	2
うっ血性心不全	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
冠動脈疾患	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
狭心症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
心筋梗塞	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
心筋線維症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心房細動	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
不安定狭心症	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
うっ血性心筋症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
冠動脈狭窄	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
冠動脈不全	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
急性冠動脈症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性左室不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
急性心不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0
高血圧性心疾患	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
上室性頻脈	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心停止	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心肺停止	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心不全	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心房粗動	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
慢性心不全	2 (0.4)	2	0	0			0			2 (0.4)	3	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.9)	5	1	2 (0.4)	4	1	5 (1.1)	7	1	1 (0.2)	1	0
血管偽動脈瘤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肩甲骨骨折	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
鎖骨骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
転倒	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
閉塞性瘢痕ヘルニア	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
瘢痕ヘルニア	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
くも膜下出血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
頚椎骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
硬膜下血腫	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
尺骨骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
上肢骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
頭蓋底骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
軟部組織損傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
神経系障害	9 (1.9)	10	2	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	7	1	5 (1.1)	5	1
虚血性脳卒中	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
失神	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	3	0	1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頭痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
顔面麻痺	0			0			0			1 (0.2)	1	0
頚腕症候群	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
坐骨神経痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
視床梗塞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
出血性卒中	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
頭蓋内出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
認知障害発作	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脳幹卒中	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脳症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
末梢性ニューロパチー	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腎および尿路障害	2 (0.4)	2	0	0			5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0
急性腎障害	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
血尿	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
尿管結石症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎結石症	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
腎嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
末期腎疾患	0			0			0			1 (0.2)	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）	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	5	1	4 (0.9)	4	1	6 (1.3)	6	1
形質細胞性骨髄腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
結腸癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎細胞癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
膵神経内分泌腫瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
Ｂ細胞性リンパ腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胃腺癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
遠隔転移を伴う乳癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
遠隔転移を伴う膵癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
結腸腺癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
甲状腺癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
子宮平滑筋腫	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
浸潤性乳管癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
前立腺癌	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
直腸腺癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
乳癌	0			0			0			2 (0.4)	2	0
脳の悪性新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
鼻腔癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	1 (0.2)	1	0
ポリープ	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
疲労	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
非心臓性胸痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0
医療機器関連合併症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
発熱	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
末梢性浮腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
肝胆道系障害	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	6 (1.3)	11	2
慢性胆嚢炎	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
胆石症	0			0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
アルコール性肝硬変	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肝炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
肝硬変	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
急性胆嚢炎	0			1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0
胆管結石	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
胆嚢炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
慢性肝不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0
耳および迷路障害	0			0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
感音性難聴	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
回転性めまい	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
外耳道の外骨腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血管障害	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0
深部静脈血栓症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
末梢動脈閉塞	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
血栓症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
高血圧	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
静脈瘤	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
低血圧	0			0			0			1 (0.2)	1	0
本態性高血圧症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	3	0
急性呼吸不全	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
急性肺水腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性閉塞性肺疾患	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
鼻出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
喘息	0			0			0			1 (0.2)	1	0
生殖系および乳房障害	3 (0.6)	4	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
前立腺炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
子宮ポリープ	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
子宮脱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
子宮内膜増殖症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
製品の問題	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
医療機器位置異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
代謝および栄養障害	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
高血糖	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
低血糖	0			0			0			1 (0.2)	1	0
糖尿病性代謝代償不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
内分泌障害	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
下垂体機能低下症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
臨床検査	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
前立腺特異性抗原増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肝機能検査異常	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外科および内科処置	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
入院	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
白内障手術	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
腹腔鏡下手術	0			0			0			1 (0.2)	1	0
臍ヘルニア修復	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼障害	2 (0.4)	3	0	0			0			3 (0.6)	4	1
結膜刺激	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
増殖性網膜症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
糖尿病性白内障	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
糖尿病網膜症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
白内障	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
網膜出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
網膜剥離	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
貧血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
陰嚢水瘤	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血管浮腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
免疫系障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
サルコイドーシス	0				1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.2-3　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	466				464				465				466			
Exposure time (years)	662				669				650				687			
Events	26	(5.6)	38	6	27	(5.8)	41	6	54	(11.6)	85	13	24	(5.2)	28	4
胃腸障害	11	(2.4)	13	2	16	(3.4)	25	4	32	(6.9)	48	7	12	(2.6)	14	2
悪心	2	(0.4)	2	0	7	(1.5)	7	1	13	(2.8)	13	2	5	(1.1)	5	1
下痢	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	8	(1.7)	8	1	1	(0.2)	1	0
嘔吐	0				7	(1.5)	7	1	8	(1.7)	8	1	2	(0.4)	2	0
急性膵炎	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0
上腹部痛	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	0			
胃食道逆流性疾患	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0			
鼓腸	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
腹痛	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	3	0	2	(0.4)	2	0
おくび	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胃炎	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
口内乾燥	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
腹部圧痛	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
腹部不快感	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
腹部膨満	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
マロリー・ワイス症候群	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
消化不良	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
心窩部不快感	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
麻痺性イレウス	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
膵嚢胞	0				0				0				1	(0.2)	1	0
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	6	(1.3)	6	1	1	(0.2)	1	0
食欲減退	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	6	(1.3)	6	1	0			
コントロール不良の糖尿病	0				0				0				1	(0.2)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	4	(0.9)	5	1	1	(0.2)	1	0
疲労	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	3	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
倦怠感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
疼痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
胸部不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
発熱	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
無力症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
神経系障害	1 (0.2)	1	0	0			4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
頭痛	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
浮動性めまい	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
臨床検査	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
体重減少	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
リパーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
膵酵素増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肝酵素上昇	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎機能検査異常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
そう痒症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
発疹	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血管浮腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
多汗症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脱毛症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
耳および迷路障害	1 (0.2)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
回転性めまい	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
感音性聴力低下	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
急性前庭症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳鳴	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	4	1	0		
肩甲骨骨折	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
鎖骨骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
投薬過誤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
くも膜下出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心臓障害	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
うっ血性心不全	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
急性冠動脈症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心房細動	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
慢性心不全	1 (0.2)	1	0	0			0			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 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
形質細胞性骨髄腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
結腸癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
直腸腺癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
乳癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脳の悪性新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感染症および寄生虫症	5 (1.1)	5	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
ヘリコバクター性胃炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
インフルエンザ	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
胃腸炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
細菌性腹膜炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
尿路感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮下組織膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
筋肉痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
関節痛	0				0				0				1	(0.2)	1	0
変形性関節症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
尿閉	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
急性腎障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
末期腎疾患	0				0				0				1	(0.2)	1	0
生殖系および乳房障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
前立腺炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
精神障害	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
リビドー減退	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
肝炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
肝硬変	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
慢性肝不全	0				0				0				1	(0.2)	1	0
眼障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
霧視	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
血小板減少症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
血管障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
高血圧	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
喀血	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
内分泌障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
甲状腺腫	0				0				0				1	(0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
免疫系障害	0				2	(0.4)	2	0	0				0			
サルコイドーシス	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
過敏症	0				1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.2-4 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 観察期間（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	466				464				465				466			
Exposure time (years)	662				669				650				687			
Events	130	(27.9)	238	36	159	(34.3)	342	51	198	(42.6)	496	76	145	(31.1)	304	44
胃腸障害	82	(17.6)	134	20	106	(22.8)	210	31	132	(28.4)	294	45	80	(17.2)	153	22
悪心	29	(6.2)	34	5	53	(11.4)	61	9	58	(12.5)	74	11	28	(6.0)	35	5
下痢	25	(5.4)	32	5	31	(6.7)	46	7	43	(9.2)	51	8	22	(4.7)	24	3
嘔吐	7	(1.5)	7	1	20	(4.3)	27	4	31	(6.7)	58	9	9	(1.9)	13	2
便秘	10	(2.1)	10	2	8	(1.7)	8	1	16	(3.4)	18	3	9	(1.9)	11	2
腹痛	5	(1.1)	5	1	7	(1.5)	7	1	14	(3.0)	15	2	9	(1.9)	10	1
腹部不快感	7	(1.5)	8	1	6	(1.3)	8	1	12	(2.6)	12	2	6	(1.3)	10	1
胃食道逆流性疾患	3	(0.6)	3	0	8	(1.7)	8	1	9	(1.9)	10	2	4	(0.9)	5	1
消化不良	9	(1.9)	9	1	12	(2.6)	12	2	8	(1.7)	11	2	6	(1.3)	7	1
腹部膨満	6	(1.3)	6	1	6	(1.3)	6	1	7	(1.5)	7	1	9	(1.9)	11	2
口内乾燥	0				0				6	(1.3)	6	1	0			
胃炎	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	5	(1.1)	5	1	5	(1.1)	5	1
鼓腸	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	5	(1.1)	6	1	8	(1.7)	8	1
上腹部痛	3	(0.6)	8	1	7	(1.5)	9	1	5	(1.1)	6	1	4	(0.9)	4	1
おくび	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
軟便	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	2	0
異常便	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
胃酸過多	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	2	0
胃障害	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
胃腸音異常	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胃排出不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
口腔知覚不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
変色便	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
慢性胃炎	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
齲歯	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
マロリー・ワイス症候群	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
胃腸出血	1	(0.2)	1	0	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
下腹部痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
逆流性胃炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
呼気臭	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
口唇乾燥	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
十二指腸潰瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心窩部不快感	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
排便回数増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
噴出性嘔吐	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
麻痺性イレウス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
嚥下障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膵脂肪変性	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膵嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
臨床検査	24 (5.2)	34	5	25 (5.4)	32	5	38 (8.2)	52	8	33 (7.1)	47	7
リパーゼ増加	9 (1.9)	11	2	14 (3.0)	17	3	10 (2.2)	13	2	15 (3.2)	18	3
体重減少	1 (0.2)	1	0	0			9 (1.9)	9	1	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	6 (1.3)	7	1	7 (1.5)	8	1
アミラーゼ増加	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	6	1	2 (0.4)	2	0
血中ブドウ糖減少	1 (0.2)	1	0	0			4 (0.9)	5	1	0		
肝酵素上昇	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
膵酵素増加	1 (0.2)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
肝機能検査値上昇	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
結腸内視鏡検査	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血小板数増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中カルシトニン異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中カルシトニン増加	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
リンパ球形態異常	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
血圧低下	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中カルシウム減少	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中クレアチニン異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
血中ビリルビン増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
好塩基球数増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
糸球体濾過率減少	2 (0.4)	3	0	0			0			1 (0.2)	2	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図変化	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎機能検査異常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
体重増加	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
代謝および栄養障害	15 (3.2)	16	2	18 (3.9)	20	3	33 (7.1)	33	5	16 (3.4)	19	3
食欲減退	7 (1.5)	7	1	14 (3.0)	15	2	30 (6.5)	30	5	11 (2.4)	12	2
高カリウム血症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
糖尿病	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
肥満	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
高アミラーゼ血症	0			1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	2	0
高血糖	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
高脂血症	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
食欲亢進	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脱水	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
神経系障害	7 (1.5)	10	2	21 (4.5)	24	4	20 (4.3)	23	4	17 (3.6)	19	3
浮動性めまい	3 (0.6)	5	1	3 (0.6)	3	0	8 (1.7)	8	1	4 (0.9)	4	1
頭痛	3 (0.6)	3	0	7 (1.5)	7	1	7 (1.5)	8	1	10 (2.1)	11	2
味覚異常	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	6	1	5 (1.1)	5	1	1 (0.2)	1	0
パーキンソニズム	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
平衡障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
感覚鈍麻	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
傾眠	0			2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
錯感覚	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
失神	0			0			0			1 (0.2)	1	0
頭部不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脳症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
味覚消失	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
嗜眠	0			1 (0.2)	2	0	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (1.9)	9	1	5 (1.1)	5	1	16 (3.4)	16	2	12 (2.6)	13	2
疲労	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	9 (1.9)	9	1	6 (1.3)	6	1
倦怠感	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
インフルエンザ様疾患	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸痛	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
早期満腹	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
疼痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸部不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
浮腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
歩行障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
末梢腫脹	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
末梢性浮腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
無力症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	12 (2.6)	13	2	6 (1.3)	7	1
そう痒症	0			0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
多汗症	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
発疹	0			0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	3	0
乾癬	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
湿疹	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚病変	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
蕁麻疹	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
そう痒性皮疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血管浮腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
接触皮膚炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脱毛症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	8	(1.7)	10	2	6	(1.3)	6	1	11	(2.4)	16	2	5	(1.1)	5	1
胃腸炎	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0	0			
上咽頭炎	3	(0.6)	3	0	0				2	(0.4)	2	0	0			
尿路感染	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0			
ウイルス性胃腸炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
ヘリコバクター性胃炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
咽頭炎	0				0				1	(0.2)	2	0	0			
気管支炎	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
口腔ヘルペス	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
上気道感染	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
足部白癬	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
扁桃炎	0				0				1	(0.2)	2	0	0			
インフルエンザ	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
ダニ皮膚炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
感染性胆嚢炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
憩室炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
股部白癬	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
歯周炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
食道カンジダ症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
帯状疱疹	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
鼻炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
腹膜炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	8	(1.7)	9	1	2	(0.4)	2	0
腎機能障害	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0			
尿閉	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
急性腎障害	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
血尿	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
腎結石症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
排尿困難	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
夜間頻尿	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
膀胱肉柱形成	0				0				0				1	(0.2)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.4)	2	0	6	(1.3)	6	1	6	(1.3)	12	2	7	(1.5)	8	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
関節痛	0				0				2	(0.4)	5	1	3	(0.6)	3	0
筋肉痛	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	3	0	0			
関節腫脹	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
四肢痛	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
側腹部痛	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
背部痛	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
筋骨格硬直	0				0				0				1	(0.2)	1	0
筋痙縮	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0
頚部痛	0				0				0				1	(0.2)	1	0
眼障害	4	(0.9)	4	1	12	(2.6)	14	2	5	(1.1)	5	1	11	(2.4)	11	2
糖尿病網膜症	2	(0.4)	2	0	9	(1.9)	10	1	4	(0.9)	4	1	8	(1.7)	8	1
霧視	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
黄斑浮腫	0				2	(0.4)	2	0	0				0			
眼乾燥	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
硝子体浮遊物	0				0				0				1	(0.2)	1	0
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
網膜出血	0				0				0				1	(0.2)	1	0
網膜症	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	5	1	5	(1.1)	5	1	8	(1.7)	10	1
偶発的過量投与	0				0				2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0
投薬過誤	0				1	(0.2)	2	0	2	(0.4)	2	0	0			
過量投与	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	4	(0.9)	6	1
眼挫傷	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
誤薬投与	0				0				0				1	(0.2)	1	0
転倒	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
血管障害	2	(0.4)	2	0	0				4	(0.9)	4	1	0			
ほてり	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
起立性低血圧	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
血腫	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
高血圧	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害	1	(0.2)	3	0	0				4	(0.9)	4	1	0			
回転性めまい	0				0				3	(0.6)	3	0	0			
耳鳴	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
感音性聴力低下	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
急性前庭症候群	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
精神障害	1	(0.2)	1	0	4	(0.9)	4	1	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0
リビドー減退	0				3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	0			
異常な夢	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
抑うつ気分	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
睡眠障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
不眠症	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
心臓障害	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0
うっ血性心不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
洞性頻脈	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
右脚ブロック	0				0				0				1	(0.2)	1	0
第一度房室ブロック	0				0				0				1	(0.2)	1	0
頻脈	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
不安定狭心症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
血小板減少症	1	(0.2)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
単球増加症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
鉄欠乏性貧血	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
白血球増加症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.4)	2	0	4	(0.9)	4	1	1	(0.2)	2	0	1	(0.2)	1	0
湿性咳嗽	0				0				1	(0.2)	2	0	0			
しゃっくり	0				2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0
咽喉刺激感	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
咳嗽	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
鼻閉	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
喀血	0				1	(0.2)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
前立腺炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
勃起不全	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
２ａ型高脂血症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
外科および内科処置	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚新生物切除	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
肝胆道系障害	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	0			2 (0.4)	3	0
肝炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
肝硬変	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肝障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
肝毒性	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
急性胆嚢炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
胆石症	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
内分泌障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
甲状腺腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
免疫系障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
サルコイドーシス	0			1 (0.2)	1	0	0			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 (0.2)	1	0	0			0		
膵臓の良性新生物	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	466			464			465			466		
Exposure time (years)	662			669			650			687		
Events	47 (10.1)	75	11	37 (8.0)	46	7	40 (8.6)	57	9	53 (11.4)	87	13
胃腸障害	7 (1.5)	7	1	5 (1.1)	7	1	9 (1.9)	10	2	5 (1.1)	6	1
悪心	0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0
胃炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
下痢	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
急性膵炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
歯肉障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
十二指腸潰瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
便秘	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
嘔吐	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0
マロリー・ワイス症候群	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胃潰瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
歯痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
消化不良	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
食中毒	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
腹水	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.7)	11	2	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	7	1	5 (1.1)	5	1
関節痛	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0
変形性関節症	4 (0.9)	4	1	0			2 (0.4)	2	0	0		
腰部脊柱管狭窄症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
背部痛	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
リウマチ性障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
頚部痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
四肢痛	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
椎間板突出	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
腱炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.6)	4	1	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	6	1	2 (0.4)	4	1
挫傷	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
仙骨骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
足関節部骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
転倒	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
脳振盪	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
閉塞性瘢痕ヘルニア	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
くも膜下出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
頚椎骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
硬膜下血腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
上肢骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
軟骨損傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
軟部組織損傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
半月板損傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
膝蓋骨骨折	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肋骨骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心臓障害	11 (2.4)	13	2	8 (1.7)	9	1	5 (1.1)	7	1	10 (2.1)	15	2
うっ血性心不全	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
冠動脈疾患	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
心筋梗塞	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
心筋線維症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心房細動	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
不安定狭心症	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
うっ血性心筋症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
冠動脈狭窄	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
急性冠動脈症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性左室不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
急性心不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0
狭心症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
高血圧性心疾患	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
三尖弁閉鎖不全症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
上室性頻脈	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心停止	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心肺停止	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心不全	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性心不全	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	2	0
感染症および寄生虫症	7 (1.5)	10	2	10 (2.2)	11	2	4 (0.9)	5	1	11 (2.4)	13	2
ウイルス感染	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
虫垂炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
敗血症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肺炎	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
蜂巣炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
インフルエンザ	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			0		
クレブシエラ菌性肺炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
咽頭炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
下気道感染	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外陰部腟カンジダ症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感染性胆嚢炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
気管支炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
骨盤膿瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
細菌性腹膜炎	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
歯膿瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
食道カンジダ症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
神経梅毒	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎盂腎炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
精巣膿瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
足部白癬	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
帯状疱疹	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮下組織膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
副鼻腔炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腹壁膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腹膜炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腎および尿路障害	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
急性腎障害	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
腎不全	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
末期腎疾患	0			0			0			1 (0.2)	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 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	6	1
形質細胞性骨髄腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
結腸癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腎細胞癌	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
Ｂ細胞性リンパ腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胃腺癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
遠隔転移を伴う乳癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う膵癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
結腸腺癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
浸潤性乳管癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
直腸腺癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
乳癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脳の悪性新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肺の悪性新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
鼻腔癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血管障害	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	4	1	2 (0.4)	2	0
高血圧	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
末梢動脈閉塞	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
低血圧	0			0			0			1 (0.2)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	5	1
急性肺水腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
上気道うっ血	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
咳嗽	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
急性呼吸不全	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
鼻出血	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
喘息	0			0			0			1 (0.2)	1	0
神経系障害	8 (1.7)	9	1	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	6 (1.3)	6	1
坐骨神経痛	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
顔面麻痺	0			0			0			1 (0.2)	1	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
視床梗塞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
失神	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
出血性卒中	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
糖尿病性ニューロパチー	0			0			0			1 (0.2)	1	0
頭蓋内出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
頭痛	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
脳幹卒中	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脳症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
精神障害	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
うつ病	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
リビドー減退	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
代謝および栄養障害	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
食欲減退	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
コントロール不良の糖尿病	0			0			0			1 (0.2)	1	0
高血糖	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脂質異常症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
低血糖	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外科および内科処置	1 (0.2)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
膝関節形成	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肩回旋筋腱板修復	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
白内障手術	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
前立腺炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
卵巣嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
製品の問題	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
医療機器位置異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
臨床検査	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
体重減少	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
リパーゼ増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0			2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
医療機器関連合併症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
非心臓性胸痛	0			1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
肝胆道系障害	2 (0.4)	4	1	2 (0.4)	2	0	0			4 (0.9)	7	1
アルコール性肝硬変	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肝炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
肝硬変	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
急性胆嚢炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
胆管結石	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
胆石症	0			0			0			2 (0.4)	2	0
胆嚢炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
慢性肝不全	0			0			0			1 (0.2)	1	0
慢性胆嚢炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼障害	2 (0.4)	4	1	0			0			4 (0.9)	5	1
眼乾燥	0			0			0			1 (0.2)	1	0
結膜刺激	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
増殖性網膜症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
糖尿病性白内障	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
糖尿病網膜症	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
複視	0			0			0			1 (0.2)	1	0
網膜出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
貧血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
耳および迷路障害	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
感音性聴力低下	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
耳鳴	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			3 (0.6)	3	0
酒さ	0			0			0			1 (0.2)	1	0
多汗症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
皮膚潰瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
免疫系障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
季節性アレルギー	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	466				464				465				466			
Exposure time (years)	662				669				650				687			
Events	186	(39.9)	466	70	171	(36.9)	458	69	199	(42.8)	508	78	197	(42.3)	518	75
胃腸障害	39	(8.4)	54	8	52	(11.2)	95	14	73	(15.7)	130	20	54	(11.6)	88	13
悪心	9	(1.9)	11	2	15	(3.2)	15	2	22	(4.7)	25	4	9	(1.9)	9	1
下痢	6	(1.3)	6	1	10	(2.2)	20	3	20	(4.3)	25	4	13	(2.8)	16	2
嘔吐	2	(0.4)	2	0	12	(2.6)	15	2	16	(3.4)	28	4	7	(1.5)	10	1
腹痛	4	(0.9)	4	1	2	(0.4)	2	0	8	(1.7)	8	1	11	(2.4)	11	2
胃炎	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	7	(1.5)	7	1	5	(1.1)	5	1
胃食道逆流性疾患	3	(0.6)	3	0	6	(1.3)	6	1	5	(1.1)	5	1	0			
便秘	4	(0.9)	4	1	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	6	(1.3)	6	1
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0			
口内乾燥	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
消化不良	2	(0.4)	2	0	5	(1.1)	5	1	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0
おくび	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
バレット食道	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胃酸過多	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胃排出不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
憩室	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
鼓腸	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
歯の脱落	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
歯周病	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
歯痛	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	2	0	4	(0.9)	4	1
小腸炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
上腹部痛	4	(0.9)	5	1	6	(1.3)	6	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	4	1
唾液腺障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
大腸ポリープ	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
腹部ヘルニア	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
腹部圧痛	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
腹部不快感	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
腹部膨満	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	4	(0.9)	6	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
変色便	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
便習慣変化	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
嚥下障害	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
臍ヘルニア	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
齲歯	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
びらん性胃炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
胃障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
下腹部痛	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
過敏性腸症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腰ヘルニア	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
痔核	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
十二指腸潰瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
消化性潰瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
食中毒	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			0		
心窩部不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腸憩室	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
反応性胃障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
噴出性嘔吐	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
麻痺性イレウス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性胃炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
裂孔ヘルニア	0			0			0			1 (0.2)	1	0
膵脂肪変性	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膵嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
鼡径ヘルニア	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感染症および寄生虫症	74 (15.9)	117	18	66 (14.2)	103	15	66 (14.2)	89	14	63 (13.5)	104	15
上気道感染	7 (1.5)	14	2	15 (3.2)	20	3	8 (1.7)	9	1	9 (1.9)	14	2
インフルエンザ	4 (0.9)	4	1	7 (1.5)	7	1	7 (1.5)	8	1	6 (1.3)	7	1
尿路感染	10 (2.1)	11	2	6 (1.3)	8	1	6 (1.3)	6	1	9 (1.9)	10	1
胃腸炎	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	6	1	1 (0.2)	1	0
気管支炎	10 (2.1)	11	2	8 (1.7)	8	1	5 (1.1)	5	1	7 (1.5)	9	1
上咽頭炎	14 (3.0)	19	3	14 (3.0)	17	3	4 (0.9)	6	1	5 (1.1)	5	1
帯状疱疹	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
肺炎	5 (1.1)	5	1	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
咽頭炎	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	3 (0.6)	3	0
下気道感染	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	9	1
蜂巣炎	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
せつ	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
気道感染	1 (0.2)	2	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
副鼻腔炎	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	6 (1.3)	7	1
ウイルス感染	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	0		
ヘリコバクター感染	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ヘリコバクター性胃炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
感染性皮膚嚢腫	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
気管気管支炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
急性腎盂腎炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
急性中耳炎	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
結膜炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
喉頭炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
細菌性咽頭炎	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
歯感染	0			0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
耳感染	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
消化管感染	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	6	1	1 (0.2)	1	0	0		
中耳炎	0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	0		
爪真菌症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
敗血症性静脈炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚感染	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
皮膚真菌感染	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
鼻膿瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
扁桃炎	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
膀胱炎	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	2	0
ウイルス性気管支炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
カンジダ感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ダニ皮膚炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
ブドウ球菌性創感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
ヘルペスウイルス感染	0			1 (0.2)	2	0	0			0		
異型肺炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
咽頭扁桃炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
外陰部膿瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外陰部腟カンジダ症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外陰腟真菌感染	0			0			0			1 (0.2)	1	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
眼感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
憩室炎	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	0			0		
限局性感染	0			0			0			1 (0.2)	1	0
口角口唇炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
口腔カンジダ症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
骨髄炎	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
細菌性気管支炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
歯膿瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
手足口病	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
真菌感染	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎盂腎炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
精巣上体炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
創傷感染	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
丹毒	0			0			0			1 (0.2)	1	0
尿路性敗血症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
敗血症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
鼻炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腟感染	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	41 (8.8)	63	10	43 (9.3)	56	8	42 (9.0)	60	9	43 (9.2)	60	9
背部痛	7 (1.5)	10	2	8 (1.7)	11	2	9 (1.9)	10	2	11 (2.4)	11	2
関節痛	10 (2.1)	12	2	6 (1.3)	7	1	7 (1.5)	9	1	13 (2.8)	13	2
変形性関節症	7 (1.5)	10	2	5 (1.1)	5	1	6 (1.3)	6	1	8 (1.7)	9	1
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋肉痛	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	3	0	3 (0.6)	4	1	3 (0.6)	3	0
筋骨格痛	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
頚部痛	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
顎関節症候群	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
滑液嚢腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
滑液包炎	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
滑膜炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
関節リウマチ	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
関節障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
筋拘縮	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
筋痙縮	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
骨端症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	0		
四肢痛	5 (1.1)	6	1	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	2	0	2 (0.4)	3	0
脊椎すべり症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
側腹部痛	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
側弯症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
足底筋膜炎	0			0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
弾発指	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
椎間板突出	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
椎間板変性症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
軟部組織腫瘤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
変形性脊椎症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
腱障害	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
腱性拘縮	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
鼡径部痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
ミオパチー	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
乾癬性関節症	1 (0.2)	2	0	0			0			0		
関節炎	0			2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
関節腫脹	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
関節周囲炎	0			0			0			2 (0.4)	2	0
筋力低下	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
頚部腫瘤	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
斜頚	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脊椎炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
痛風性関節炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腱鞘炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腱痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腱付着部症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	18 (3.9)	23	3	21 (4.5)	27	4	22 (4.7)	26	4	22 (4.7)	25	4
転倒	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
挫傷	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
足骨折	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	0		
裂傷	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
外傷後頚部症候群	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
胸部損傷	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血管偽動脈瘤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肩甲骨骨折	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
鎖骨骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
処置による疼痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
人工皮膚炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
体内異物	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
投薬過誤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肉離れ	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
熱傷	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
熱中症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
半月板損傷	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
橈骨骨折	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
瘢痕ヘルニア	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
靭帯捻挫	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
くも膜下出血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
関節損傷	0			0			0			2 (0.4)	2	0
関節脱臼	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼外傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
交通事故	2 (0.4)	4	1	0			0			0		
硬膜下血腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
骨端骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
四肢損傷	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
尺骨骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
手骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
銃創	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
処置後血腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
上肢骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
節足動物刺傷	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
足関節部骨折	0			0			0			1 (0.2)	1	0
損傷	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
大腿骨骨折	0			0			0			1 (0.2)	1	0
頭蓋底骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
頭部損傷	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
動物咬傷	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
軟部組織損傷	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚擦過傷	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
尾骨骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膝蓋骨骨折	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
肋骨骨折	0			0			0			2 (0.4)	2	0
腱損傷	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
靭帯断裂	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
神経系障害	26 (5.6)	32	5	24 (5.2)	32	5	21 (4.5)	33	5	31 (6.7)	49	7
頭痛	13 (2.8)	14	2	10 (2.2)	12	2	8 (1.7)	11	2	15 (3.2)	30	4
浮動性めまい	2 (0.4)	4	1	5 (1.1)	6	1	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
手根管症候群	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
神経痛	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
末梢性ニューロパチー	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
一過性脳虚血発作	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
緊張性頭痛	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
頚腕症候群	0			1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
坐骨神経痛	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
失神	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	2	0	0			
足根管症候群	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
副鼻腔炎に伴う頭痛	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
平衡障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
片頭痛	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
パーキンソン病	0				0				0				1	(0.2)	1	0
会話障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
顔面麻痺	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
傾眠	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	2	0
頚髄神経根障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
頚動脈硬化症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
血管性脳症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
健忘	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腰仙部神経根障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
失神寸前の状態	0				0				0				1	(0.2)	1	0
灼熱感	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
振戦	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
多発ニューロパチー	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
認知障害発作	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
脳動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
白質病変	0				0				0				1	(0.2)	1	0
肋間神経痛	0				0				0				1	(0.2)	1	0
嗜眠	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
腓骨神経麻痺	0				0				0				1	(0.2)	1	0
臨床検査	9	(1.9)	11	2	10	(2.2)	13	2	19	(4.1)	23	4	17	(3.6)	21	3
リパーゼ増加	2	(0.4)	2	0	4	(0.9)	5	1	4	(0.9)	5	1	3	(0.6)	5	1
体重減少	0				0				4	(0.9)	4	1	0			
アミラーゼ増加	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
ヘモグロビン減少	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
トランスアミナーゼ上昇	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
ビタミンD減少	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
ヘマトクリット減少	0				0				1	(0.2)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
冠血管造影	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肝機能検査値上昇	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肝酵素上昇	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
血圧異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中カルシトニン増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	6 (1.3)	6	1
好酸球数増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
リンパ球形態異常	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
血圧上昇	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
血中カリウム増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中トリグリセリド増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中ブドウ糖増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心雑音	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心電図異常ＱＲＳ群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心拍数増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎機能検査異常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
体重増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膵酵素増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼障害	12 (2.6)	14	2	11 (2.4)	16	2	18 (3.9)	21	3	11 (2.4)	12	2
糖尿病網膜症	3 (0.6)	3	0	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0
白内障	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	4	1
網膜出血	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
網膜症	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
黄斑症	0			1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
黄斑浮腫	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
開放隅角緑内障	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
近視	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
結膜出血	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
高血圧性網膜症	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
翼状片	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乱視	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
遠視	0			0			0			1 (0.2)	1	0
加齢黄斑変性	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
核性白内障	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
視力障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
硝子体出血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
色素性緑内障	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性網膜浮腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
霧視	3 (0.6)	3	0	0			0			0		
網膜血管瘤	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
網膜剥離	0			0			0			1 (0.2)	1	0
網膜裂孔	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
代謝および栄養障害	26 (5.6)	28	4	21 (4.5)	24	4	17 (3.7)	18	3	22 (4.7)	25	4
食欲減退	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	6 (1.3)	6	1	2 (0.4)	2	0
痛風	2 (0.4)	2	0	0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
高カリウム血症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
２型糖尿病	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
高リパーゼ血症	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	5	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0
高血糖	5 (1.1)	5	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	5 (1.1)	5	1
脂質異常症	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
鉄欠乏	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
糖尿病	4 (0.9)	5	1	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
肥満	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
コントロール不良の糖尿病	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
ビタミンＢ１２欠乏	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ビタミンＤ欠乏	0			0			0			4 (0.9)	4	1
ビタミン欠乏症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
高アミラーゼ血症	0			0			0			1 (0.2)	2	0
高カルシウム血症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
高コレステロール血症	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
高脂血症	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
高尿酸血症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脱水	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
低カリウム血症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
糖尿病性代謝代償不全	0				0				0				1	(0.2)	1	0
血管障害	18	(3.9)	21	3	15	(3.2)	18	3	15	(3.2)	15	2	13	(2.8)	14	2
高血圧	15	(3.2)	17	3	10	(2.2)	12	2	11	(2.4)	11	2	10	(2.1)	10	1
深部静脈血栓症	0				0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
静脈血栓症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
末梢静脈疾患	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
コントロール不良の血圧	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
間欠性跛行	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
血腫	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
血栓症	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
高血圧クリーゼ	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
静脈瘤	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
側頭動脈炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
大動脈狭窄	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腕頭動脈狭窄	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
腕頭動脈硬化症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(2.8)	15	2	7	(1.5)	10	1	12	(2.6)	15	2	8	(1.7)	10	1
咳嗽	5	(1.1)	5	1	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0
副鼻腔うっ血	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
喘息	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	3	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0
急性呼吸不全	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
胸膜炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
呼吸困難	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	3	0	0			
口腔咽頭痛	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
鼻出血	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
慢性気管支炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0
横隔膜障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
胸水	0				0				0				1	(0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
口腔咽頭不快感	0			0			0			1 (0.2)	2	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
肺水腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
発声障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
鼻閉	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
副鼻腔不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
喀血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2.8)	16	2	7 (1.5)	12	2	11 (2.4)	13	2	13 (2.8)	13	2
疲労	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	5	1	5 (1.1)	5	1
インフルエンザ様疾患	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ポリープ	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸部不快感	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
早期満腹	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
非心臓性胸痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
末梢腫脹	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
末梢性浮腫	4 (0.9)	5	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
疼痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
悪寒	0			0			0			1 (0.2)	1	0
胸痛	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
倦怠感	0			1 (0.2)	5	1	0			0		
小結節	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
恥骨上痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
潰瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
発熱	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
浮腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歩行障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
無力症	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
腎および尿路障害	10 (2.1)	12	2	7 (1.5)	10	1	10 (2.2)	11	2	12 (2.6)	13	2
血尿	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
腎機能障害	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
急性腎障害	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
神経因性膀胱	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腎結石症	4 (0.9)	5	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
腎動脈狭窄症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
尿管結石症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
尿閉	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性腎臓病	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
アルブミン尿	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎臓痛	0			2 (0.4)	4	1	0			0		
多尿	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性腎症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
尿意切迫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
尿路結石	0			0			0			2 (0.4)	2	0
排尿困難	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
頻尿	0			0			0			1 (0.2)	1	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膀胱脱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
皮膚および皮下組織障害	10 (2.1)	10	2	4 (0.9)	4	1	9 (1.9)	9	1	14 (3.0)	16	2
発疹	0			2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	3	0
接触皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
乾癬	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
皮膚症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚病変	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
蕁麻疹	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
そう痒症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
そう痒性皮疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			3 (0.6)	3	0
過角化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血管浮腫	3 (0.6)	3	0	0			0			0		
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
湿疹	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
寝汗	0			0			0			1 (0.2)	1	0
全身性皮疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
糖尿病性足病変	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	3	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
精神障害	7 (1.5)	7	1	8 (1.7)	9	1	7 (1.5)	8	1	10 (2.1)	11	2
うつ病	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	5	1	2 (0.4)	2	0
不眠症	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
心的外傷後ストレス障害	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
リビドー減退	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
錯覚	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
持続性抑うつ障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
全般性不安障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
大うつ病	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
不安	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
抑うつ気分	0			0			0			2 (0.4)	2	0
譫妄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
耳および迷路障害	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	6 (1.3)	6	1	4 (0.9)	6	1
回転性めまい	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	3	0
感音性難聴	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
耳垢栓塞	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
外耳道の外骨腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性前庭症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
耳管機能障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
耳痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
頭位性回転性めまい	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心臓障害	12 (2.6)	16	2	10 (2.2)	11	2	5 (1.1)	5	1	11 (2.4)	15	2
狭心症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
心筋虚血	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心不全	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心房細動	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
うっ血性心不全	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
拡張機能障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
冠動脈狭窄	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
冠動脈疾患	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
冠動脈不全	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
虚血性心筋症	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
虚血性僧帽弁逆流	0			0			0			1 (0.2)	1	0
左室機能不全	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
左室不全	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
上室性期外収縮	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心筋梗塞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心室血栓症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心室性期外収縮	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心室性頻脈	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心膜腫瘤	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
第一度房室ブロック	0			0			0			1 (0.2)	1	0
動悸	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
洞性頻脈	0			1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
不安定狭心症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
慢性心不全	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	2	0
生殖系および乳房障害	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1	8 (1.7)	8	1
良性前立腺肥大症	0			0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
前立腺炎	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
前立腺腫大	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腟出血	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
バルトリン嚢腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
月経過多	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
骨盤内嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
子宮ポリープ	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
子宮脱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乳房痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
勃起不全	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
膀胱瘤	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肝胆道系障害	4 (0.9)	6	1	4 (0.9)	4	1	4 (0.9)	8	1	7 (1.5)	8	1
脂肪肝	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
胆石症	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
慢性胆嚢炎	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
肝腫大	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胆嚢炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肝障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
肝損傷	0			0			0			1 (0.2)	1	0
急性胆嚢炎	0			0			0			2 (0.4)	2	0
原発性胆汁性肝硬変	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脂肪性肝炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
胆管結石	0			0			0			1 (0.2)	1	0
胆管嚢胞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胆嚢障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
門脈圧亢進症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1
貧血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
リンパ節炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
鉄欠乏性貧血	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
白血球増加症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脾腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
免疫系障害	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0
季節性アレルギー	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
過敏症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	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）	6 (1.3)	6	1	0			3 (0.6)	3	0	7 (1.5)	7	1
脂肪腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
大腸腺腫	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
膵神経内分泌腫瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
基底細胞癌	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
甲状腺癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
子宮平滑筋腫	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
髄膜腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
前立腺癌	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
直腸腺腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乳管内乳頭腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乳癌	0			0			0			1 (0.2)	1	0
外科および内科処置	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
経皮的冠インターベンション	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
骨折観血的整復	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
関節注入	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
歯肉手術	0			0			0			1 (0.2)	1	0
智歯抜歯	0			0			0			1 (0.2)	1	0
入院	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
抜歯	0			0			0			2 (0.4)	2	0
腱鞘切開	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
臍ヘルニア修復	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
鼡径部ヘルニア修復	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
内分泌障害	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
甲状腺腫	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
副腎障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
甲状腺腫瘤	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	466			464			465			466		
Exposure time (years)	662			669			650			687		
Events	323 (69.3)	1233	186	318 (68.5)	1182	177	321 (69.0)	1259	194	340 (73.0)	1247	182
胃腸障害	126 (27.0)	250	38	137 (29.5)	278	42	157 (33.8)	340	52	116 (24.9)	218	32
悪心	26 (5.6)	31	5	47 (10.1)	56	8	51 (11.0)	61	9	24 (5.2)	30	4
下痢	40 (8.6)	57	9	46 (9.9)	61	9	41 (8.8)	49	8	26 (5.6)	28	4
嘔吐	11 (2.4)	13	2	16 (3.4)	25	4	29 (6.2)	53	8	12 (2.6)	13	2
便秘	18 (3.9)	18	3	13 (2.8)	13	2	19 (4.1)	22	3	14 (3.0)	19	3
腹部不快感	11 (2.4)	20	3	10 (2.2)	13	2	16 (3.4)	16	2	11 (2.4)	16	2
腹痛	9 (1.9)	9	1	8 (1.7)	8	1	15 (3.2)	16	2	6 (1.3)	7	1
胃食道逆流性疾患	8 (1.7)	8	1	7 (1.5)	7	1	14 (3.0)	16	2	6 (1.3)	8	1
消化不良	9 (1.9)	9	1	16 (3.4)	18	3	13 (2.8)	19	3	8 (1.7)	9	1
上腹部痛	7 (1.5)	9	1	9 (1.9)	11	2	8 (1.7)	12	2	8 (1.7)	8	1
腹部膨満	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	5	1	7 (1.5)	7	1	8 (1.7)	9	1
鼓腸	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	7	1	7 (1.5)	8	1
大腸ポリープ	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	6	1	5 (1.1)	5	1
口内乾燥	0			0			4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	2	0
慢性胃炎	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
臍ヘルニア	0			1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
胃炎	3 (0.6)	4	1	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1
おくび	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
バレット食道	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
胃酸過多	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	2	0
憩室	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
直腸出血	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
軟便	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	2	0
裂孔ヘルニア	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
齲歯	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	3	0	4 (0.9)	4	1
異常便	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
胃ポリープ	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
胃憩室	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胃腸音異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胃潰瘍	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
下腹部痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
逆流性胃炎	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
血便排泄	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
口腔知覚不全	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
口腔粘膜水疱形成	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
口内炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
歯痛	4 (0.9)	6	1	9 (1.9)	10	1	1 (0.2)	2	0	2 (0.4)	6	1
痔出血	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
十二指腸ポリープ	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
食中毒	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
食道炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
大腸炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
腸憩室	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
直腸ポリープ	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
腹部圧痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肛門失禁	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
鼡径ヘルニア	0			1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
びらん性胃炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
アフタ性潰瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
イレウス	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ブルンネル腺過形成	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
レッチング	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
胃十二指腸炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胃静脈瘤	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
胃腸出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
過敏性腸症候群	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
回腸潰瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血栓性痔核	0			0			0			1 (0.2)	1	0
呼気臭	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
口腔障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
口唇乾燥	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
腰ヘルニア	0			1 (0.2)	4	1	0			0		
歯の障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯周の炎症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯周病	0			0			0			2 (0.4)	2	0
歯肉出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
痔核	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	0			3 (0.6)	3	0
消化管運動障害	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
消化性潰瘍	0			0			0			1 (0.2)	1	0
食道ポリープ	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心窩部不快感	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
唾液腺結石	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
唾液腺痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
弛緩歯	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腸炎	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
腸管ポリープ	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
排便回数減少	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
排便回数増加	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
非感染性歯肉炎	0			2 (0.4)	3	0	0			0		
腹腔動脈狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
腹部ヘルニア	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
便量減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
慢性膵炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
門脈圧亢進性胃障害	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
嚥下障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
嚥下痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
膵脂肪変性	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
膵石症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
感染症および寄生虫症	148 (31.8)	257	39	141 (30.4)	233	35	134 (28.8)	225	35	159 (34.1)	300	44
上咽頭炎	42 (9.0)	55	8	36 (7.8)	48	7	43 (9.2)	51	8	43 (9.2)	64	9
上気道感染	30 (6.4)	39	6	26 (5.6)	30	4	20 (4.3)	25	4	24 (5.2)	35	5
尿路感染	21 (4.5)	22	3	15 (3.2)	18	3	18 (3.9)	24	4	17 (3.6)	22	3
気管支炎	7 (1.5)	7	1	10 (2.2)	11	2	13 (2.8)	13	2	17 (3.6)	20	3

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
インフルエンザ	25 (5.4)	31	5	16 (3.4)	20	3	12 (2.6)	13	2	24 (5.2)	28	4
胃腸炎	5 (1.1)	5	1	6 (1.3)	6	1	9 (1.9)	10	2	4 (0.9)	4	1
咽頭炎	13 (2.8)	14	2	13 (2.8)	16	2	7 (1.5)	7	1	5 (1.1)	6	1
副鼻腔炎	5 (1.1)	5	1	1 (0.2)	2	0	7 (1.5)	7	1	13 (2.8)	17	2
下気道感染	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	6	1	1 (0.2)	1	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	0		
ウイルス性気道感染	0			2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	4 (0.9)	4	1
急性副鼻腔炎	0			3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	5	1	1 (0.2)	1	0
結膜炎	5 (1.1)	5	1	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
爪囲炎	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	0		
扁桃炎	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
口腔ヘルペス	0			4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1
四肢膿瘍	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
耳感染	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	3	0
真菌感染	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
足部白癬	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
爪真菌症	0			0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
肺炎	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
膀胱炎	6 (1.3)	8	1	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	7	1
ウイルス性気管支炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
エンテロウイルス性胃腸炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
カンジダ感染	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	6	1
カンジダ性亀頭炎	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0
ダニ皮膚炎	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ヘリコバクター感染	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
マイコバクテリア性疾患キャリアー	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
化膿	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
外陰腟真菌感染	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
感染性腸炎	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
気道感染	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
憩室炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
限局性感染	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
口腔カンジダ症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
細菌性下痢	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
歯感染	0				5	(1.1)	6	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0
歯周炎	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
歯髄炎	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
歯肉炎	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
歯肉膿瘍	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
歯膿瘍	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
手白癬	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
創傷感染	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
唾液腺炎	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
乳房膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
皮膚真菌感染	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
鼻炎	6	(1.3)	6	1	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	4	(0.9)	4	1
蜂巣炎	3	(0.6)	4	1	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0
迷路炎	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
せつ	0				0				0				1	(0.2)	1	0
ウイルス感染	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0
ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
ウイルス性結膜炎	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
ウイルス性喉頭炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
ウイルス性消化管感染	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
デング熱	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
ノロウイルス性胃腸炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
ヘリコバクター性胃炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
ロタウイルス胃腸炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
咽頭扁桃炎	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
外陰部腟カンジダ症	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	4	1	0				1	(0.2)	1	0
外耳炎	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	3	0	0				0			
感染性皮膚炎	0				0				0				2	(0.4)	2	0
感染性皮膚嚢腫	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
眼瞼感染	0				0				0				1	(0.2)	1	0
寄生虫感染	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				0			
気管炎	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
急性中耳炎	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
股部白癬	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
口角口唇炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
口腔感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
喉頭炎	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
細菌性外陰腟炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
細菌性結膜炎	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
細菌性耳感染	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
細菌性消化管感染	0			0			0			1 (0.2)	1	0
細菌性鼻炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯冠周囲炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
消化管感染	0			0			0			1 (0.2)	1	0
食道カンジダ症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
性器感染	0			0			0			1 (0.2)	1	0
精巣炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
精巣上体炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
前庭神経炎	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
体部白癬	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
帯状疱疹	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
中耳炎	0			0			0			4 (0.9)	4	1
乳腺炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
膿瘍	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
麦粒腫	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
皮下組織膿瘍	0			3 (0.6)	3	0	0			0		
包虫症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
慢性副鼻腔炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
慢性扁桃炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
無症候性細菌尿	0			0			0			1 (0.2)	1	0
毛巣嚢胞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
毛包炎	0			0			0			2 (0.4)	2	0
咬傷感染	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
癜風	0			0			0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
膣感染	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
蟯虫症	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
鼡径部膿瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	75 (16.1)	118	18	64 (13.8)	100	15	78 (16.8)	103	16	90 (19.3)	117	17
背部痛	18 (3.9)	24	4	18 (3.9)	20	3	15 (3.2)	15	2	19 (4.1)	24	3
関節痛	13 (2.8)	16	2	9 (1.9)	10	1	13 (2.8)	15	2	18 (3.9)	19	3
四肢痛	12 (2.6)	14	2	8 (1.7)	10	1	9 (1.9)	9	1	9 (1.9)	9	1
筋骨格痛	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	5	1	8 (1.7)	9	1	9 (1.9)	9	1
変形性関節症	10 (2.1)	10	2	5 (1.1)	5	1	7 (1.5)	7	1	6 (1.3)	7	1
筋肉痛	4 (0.9)	4	1	12 (2.6)	12	2	6 (1.3)	6	1	4 (0.9)	4	1
筋骨格系胸痛	6 (1.3)	6	1	0			5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0
筋痙縮	8 (1.7)	9	1	5 (1.1)	7	1	5 (1.1)	7	1	5 (1.1)	5	1
腱炎	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	3	0
外骨腫	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
滑液嚢腫	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
関節腫脹	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
頚部痛	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
椎間板変性症	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
変形性脊椎症	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	0		
デュプイトラン拘縮	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
関節炎	0			0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
関節周囲炎	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
筋骨格硬直	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1
結晶性関節障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
骨端症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
脊椎すべり症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
多発性関節炎	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
弾発指	0			0			1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
椎間板障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
糖尿病性筋萎縮	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
軟骨疾患	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
腱鞘炎	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
滑液包炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
関節ロック	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
関節可動域低下	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
関節障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
関節不安定	0			0			0			1 (0.2)	1	0
筋緊張	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
筋拘縮	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
筋膜疼痛症候群	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
筋力低下	0			0			0			1 (0.2)	1	0
後天性鉤爪趾	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
骨粗鬆症	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
四肢腫瘤	0			0			0			1 (0.2)	1	0
成長痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脊柱後弯症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脊椎骨棘	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脊椎痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
側腹部痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			5 (1.1)	5	1
側弯症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
足底筋膜炎	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			0		
足変形	0			0			0			1 (0.2)	1	0
椎間孔狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
椎間板突出	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	0			0		
痛風性関節炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
肋間筋肉痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腱障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腱痛	0			0			0			1 (0.2)	1	0
神経系障害	54 (11.6)	82	12	59 (12.7)	78	12	62 (13.3)	84	13	56 (12.0)	73	11
頭痛	17 (3.6)	22	3	24 (5.2)	28	4	29 (6.2)	40	6	23 (4.9)	25	4
浮動性めまい	8 (1.7)	11	2	5 (1.1)	6	1	19 (4.1)	20	3	13 (2.8)	15	2
味覚異常	2 (0.4)	2	0	5 (1.1)	6	1	6 (1.3)	6	1	2 (0.4)	2	0
糖尿病性ニューロパチー	5 (1.1)	5	1	8 (1.7)	8	1	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
手根管症候群	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0
神経痛	0				0				2	(0.4)	2	0	0			
パーキンソニズム	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
感覚鈍麻	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
頚髄神経根障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
錯感覚	4	(0.9)	4	1	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	2	0
失神	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
振戦	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
認知障害	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	2	0
片頭痛	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	2	0
末梢性ニューロパチー	4	(0.9)	4	1	3	(0.6)	4	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0
嗜眠	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
パーキンソン病	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
ヘルペス後神経痛	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
モートン神経痛	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
下肢静止不能症候群	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
外傷後頭痛	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
感覚消失	0				0				0				1	(0.2)	1	0
感覚障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
顔面部神経痛	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
顔面麻痺	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
記憶障害	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.4)	2	0
虚血性脳小血管疾患	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
虚血性脳卒中	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
傾眠	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	0				3	(0.6)	3	0
頚動脈硬化症	2	(0.4)	2	0	0				0				1	(0.2)	1	0
頚腕症候群	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
健忘	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
言語障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腰髄神経根障害	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
坐骨神経痛	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
三叉神経痛	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
灼熱感	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
重症筋無力症	0				0				0				1	(0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
振動覚低下	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
神経圧迫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
睡眠の質低下	0			0			0			1 (0.2)	1	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
多発ニューロパチー	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
頭部不快感	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
脳症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
脳微小血管症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
反射減弱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
平衡障害	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
味覚消失	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腓骨神経麻痺	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
臨床検査	52 (11.2)	67	10	49 (10.6)	69	10	56 (12.0)	84	13	55 (11.8)	71	10
リパーゼ増加	9 (1.9)	11	2	15 (3.2)	18	3	13 (2.8)	16	2	17 (3.6)	18	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.1)	5	1	12 (2.6)	12	2	10 (2.2)	11	2	6 (1.3)	6	1
血中ブドウ糖減少	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	6 (1.3)	7	1	0		
アミラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0
血圧上昇	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	6	1	1 (0.2)	1	0
体重減少	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	0		
膵酵素増加	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0
血中カルシトニン増加	4 (0.9)	5	1	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
血圧低下	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
グリコヘモグロビン増加	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
トランスアミナーゼ上昇	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
プロゲステロン減少	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ヘリコバクター検査陽性	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
肝酵素上昇	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
眼圧上昇	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
結腸内視鏡検査	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血小板数増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中カリウム増加	0			0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
血中カルシトニン異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
血中テストステロン減少	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
血中トリグリセリド増加	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
血中尿素増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺スキャン	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
脂質減少	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心電図再分極異常	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
前立腺特異性抗原増加	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
尿中血陽性	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
白血球数増加	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
ヒト上皮成長因子受容体減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
ビタミンＢ１２減少	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
ビタミンＤ減少	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
リンパ球形態異常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
冠血管造影	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
肝機能検査値上昇	0			0			0			1 (0.2)	1	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血清フェリチン減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中カルシウム減少	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中カルシウム増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
血中クレアチニン異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
血中ビリルビン増加	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血中乳酸増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
好塩基球数増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
好酸球数増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
細胞診正常	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糸球体濾過率減少	3 (0.6)	4	1	1 (0.2)	1	0	0			4 (0.9)	5	1
脂質増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
収縮期血圧上昇	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
心雑音	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図Ｑ波	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図ＳＴ部分異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
心電図異常	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
心電図変化	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心拍数増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
前立腺特異性抗原異常	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
体温上昇	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
体重増加	1 (0.2)	1	0	0			0			4 (0.9)	4	1
単球数減少	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖鎖抗原１９－９増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
白血球数減少	0			0			0			1 (0.2)	1	0
平均血小板容積増加	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
遊離前立腺特異性抗原増加	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
代謝および栄養障害	41 (8.8)	53	8	41 (8.8)	45	7	54 (11.6)	59	9	53 (11.4)	61	9
食欲減退	7 (1.5)	7	1	11 (2.4)	12	2	24 (5.2)	24	4	12 (2.6)	13	2
脂質異常症	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	5	1	10 (2.2)	11	2	10 (2.1)	10	1
高カリウム血症	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0
高血糖	5 (1.1)	5	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	5 (1.1)	5	1
高尿酸血症	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0
鉄欠乏	0			0			3 (0.6)	3	0	0		
ビタミンＤ欠乏	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
食欲亢進	1 (0.2)	2	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
コントロール不良の糖尿病	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
フルクトース不耐症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
高カルシウム血症	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高脂血症	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
脱水	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
低カリウム血症	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
肥満	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
２型糖尿病	0			0			0			1 (0.2)	1	0
３型糖尿病	0			0			0			1 (0.2)	1	0
異常体重減少	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
異常体重増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血液量減少症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
高アミラーゼ血症	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
高トリグリセリド血症	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0
高リパーゼ血症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
痛風	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
低ナトリウム血症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
糖尿病	8 (1.7)	11	2	3 (0.6)	3	0	0			4 (0.9)	4	1
糖尿病性代謝代償不全	0			3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0
乳酸アシドーシス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼障害	57 (12.2)	68	10	49 (10.6)	56	8	49 (10.5)	56	9	53 (11.4)	58	8
白内障	17 (3.6)	18	3	11 (2.4)	12	2	13 (2.8)	13	2	7 (1.5)	7	1
糖尿病網膜症	23 (4.9)	23	3	19 (4.1)	19	3	11 (2.4)	11	2	24 (5.2)	25	4
高血圧性網膜症	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1	2 (0.4)	2	0
黄斑線維症	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
眼瞼炎	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	0		
結膜出血	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
網膜症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
老視	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
黄斑浮腫	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
黄斑変性	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
眼乾燥	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
眼刺激	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
眼脂	0			0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
眼痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
眼部不快感	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
近視	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
高眼圧症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
弱視	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
硝子体変性	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
動脈硬化性網膜症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
閉塞隅角緑内障	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
霧視	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
網膜ドルーゼン	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
網膜血管瘤	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
網膜出血	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
緑内障	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
アレルギー性結膜炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
遠視	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
黄斑症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
加齢黄斑変性	0			2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
開放隅角緑内障	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
核性白内障	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
角膜炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乾性加齢黄斑変性	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼充血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
眼瞼下垂	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼瞼障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
眼瞼皮膚弛緩症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
眼瞼痙攣	0			0			0			1 (0.2)	1	0
強膜炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
後天性涙道狭窄	0			0			0			1 (0.2)	1	0
後嚢部混濁	0			0			0			1 (0.2)	1	0
硝子体出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
硝子体障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
硝子体剥離	1 (0.2)	1	0	0			0			2 (0.4)	2	0
硝子体浮遊物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
潰瘍性角膜炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
糖尿病性白内障	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性網膜浮腫	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
虹彩炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮質白内障	1 (0.2)	1	0	0			0			1 (0.2)	1	0
複視	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
網膜血管障害	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
網膜剥離	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
網膜変性	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
乱視	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0
流涙増加	0			0			0			1 (0.2)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (8.2)	50	8	45 (9.7)	53	8	38 (8.2)	48	7	41 (8.8)	50	7
咳嗽	12 (2.6)	12	2	7 (1.5)	7	1	10 (2.2)	10	2	14 (3.0)	14	2
口腔咽頭痛	6 (1.3)	6	1	9 (1.9)	9	1	7 (1.5)	8	1	10 (2.1)	13	2
鼻漏	0			2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	0		
喘息	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0
しゃっくり	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
アレルギー性鼻炎	0			3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0
呼吸困難	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
鼻出血	2 (0.4)	3	0	0			2 (0.4)	3	0	0		
鼻閉	5 (1.1)	5	1	0			2 (0.4)	2	0	0		
くしゃみ	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
咽頭嚢腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
胸膜痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
呼吸障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
湿性咳嗽	0			2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	2	0	0		
上気道の炎症	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	7	1	1 (0.2)	3	0	2 (0.4)	2	0
睡眠時無呼吸症候群	0			3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
発声障害	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
副鼻腔痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
アレルギー性副鼻腔炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
カタル	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
咽喉乾燥	1 (0.2)	1	0	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
咽喉刺激感	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0
間質性肺疾患	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
気管支痙攣	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
気胸	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
胸膜炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
肺腫瘤	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	0				2	(0.4)	2	0
肺障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
肺臓炎	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
鼻そう痒症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
鼻茸	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
鼻中隔弯曲	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
副鼻腔障害	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
慢性気管支炎	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0
無気肺	1	(0.2)	1	0	0				0				2	(0.4)	2	0
労作性呼吸困難	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
喘鳴	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
皮膚および皮下組織障害	28	(6.0)	31	5	22	(4.7)	27	4	36	(7.7)	42	6	25	(5.4)	33	5
そう痒症	4	(0.9)	4	1	1	(0.2)	1	0	8	(1.7)	8	1	4	(0.9)	4	1
発疹	4	(0.9)	4	1	2	(0.4)	2	0	5	(1.1)	5	1	4	(0.9)	6	1
皮膚炎	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	5	(1.1)	5	1	2	(0.4)	2	0
湿疹	3	(0.6)	3	0	3	(0.6)	3	0	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0
ざ瘡	0				0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
接触皮膚炎	0				0				2	(0.4)	3	0	4	(0.9)	5	1
多汗症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0
皮膚病変	2	(0.4)	2	0	0				2	(0.4)	2	0	0			
蕁麻疹	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
過角化	1	(0.2)	1	0	4	(0.9)	5	1	1	(0.2)	1	0	0			
乾癬	0				0				1	(0.2)	2	0	0			
紫斑	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
掌蹠角皮症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
寝汗	0				0				1	(0.2)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
水疱	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
皮膚のつっぱり感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
皮膚乾燥	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
嵌入爪	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
そう痒性皮疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
アレルギー性皮膚炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
メラノーシス	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
異汗性湿疹	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
寒冷蕁麻疹	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
光線角化症	0			1 (0.2)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
紅斑	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脂漏性皮膚炎	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
酒さ	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
色素沈着障害	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
神経障害性潰瘍	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
神経皮膚炎	0			0			0			1 (0.2)	1	0
脱毛症	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
男性型多毛症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
糖尿病性足病変	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮脂欠乏性湿疹	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
皮膚出血	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮膚潰瘍	3 (0.6)	3	0	0			0			0		
皮膚嚢腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
皮膚剥脱	0			0			0			1 (0.2)	1	0
皮膚反応	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚疼痛	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
慢性蕁麻疹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (7.1)	38	6	21 (4.5)	25	4	33 (7.1)	37	6	45 (9.7)	52	8
疲労	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	5	1	11 (2.4)	11	2	11 (2.4)	11	2
倦怠感	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	4	1	4 (0.9)	4	1	0		
末梢性浮腫	4 (0.9)	5	1	4 (0.9)	4	1	3 (0.6)	3	0	9 (1.9)	9	1
疼痛	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	0		
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胸痛	3 (0.6)	3	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
非心臓性胸痛	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	1 (0.2)	1	0
無力症	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	6 (1.3)	6	1
異常感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
顔面痛	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
腫脹	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
線維症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
発熱	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
微石症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
末梢腫脹	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
ポリープ	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
圧痛	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
医療機器関連合併症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
炎症	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
胸部不快感	3 (0.6)	3	0	0			0			0		
空腹	0			0			0			1 (0.2)	1	0
口渇	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
治癒不良	0			0			0			1 (0.2)	1	0
治療不成功	1 (0.2)	1	0	0			0			3 (0.6)	3	0
腫瘤	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
小結節	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
早期満腹	2 (0.4)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	1	0
浮腫	2 (0.4)	2	0	0			0			5 (1.1)	6	1
歩行障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
埋込み部位漏出	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	32 (6.9)	40	6	38 (8.2)	47	7	31 (6.7)	36	6	37 (7.9)	48	7
節足動物咬傷	3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	5	1	5 (1.1)	6	1	3 (0.6)	3	0
偶発的過量投与	0			0			3 (0.6)	3	0	4 (0.9)	4	1
挫傷	4 (0.9)	5	1	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	4	1	0		
転倒	2 (0.4)	4	1	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	4 (0.9)	4	1
手骨折	1 (0.2)	1	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
靭帯捻挫	3 (0.6)	3	0	6 (1.3)	6	1	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
過量投与	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	6	1
角膜擦過傷	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
四肢損傷	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
事故	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
処置後便秘	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
焼痂	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
節足動物刺傷	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
創傷	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
投薬過誤	0			1 (0.2)	3	0	1 (0.2)	1	0	0		
動物咬傷	0			0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
軟部組織損傷	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
脳振盪	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
剥離骨折	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
裂傷	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	4	1	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
労働災害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
外傷性骨折	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
眼の擦過傷	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
眼挫傷	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
胸部損傷	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
誤薬投与	0			0			0			1 (0.2)	1	0
交通事故	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
骨亀裂	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
歯牙損傷	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
歯牙破折	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
処置による疼痛	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	2	0
処置後合併症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
処置後出血	0			0			0			1 (0.2)	1	0
上顆炎	1 (0.2)	1	0	0			0			3 (0.6)	3	0
心膜切開後症候群	0			0			0			1 (0.2)	1	0
足骨折	0			0			0			1 (0.2)	1	0
損傷	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
第１度熱傷	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
頭部損傷	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
肉離れ	1 (0.2)	1	0	4 (0.9)	5	1	0			1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
熱傷	2	(0.4)	2	0	0				0				1	(0.2)	1	0
熱中症	1	(0.2)	2	0	0				0				1	(0.2)	1	0
半月板損傷	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
皮膚擦過傷	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	2	0
鼻部損傷	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
肋骨骨折	0				2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0
咬刺傷	0				0				0				1	(0.2)	2	0
瘢痕	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
瘢痕ヘルニア	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腱損傷	0				0				0				1	(0.2)	1	0
血管障害	25	(5.4)	26	4	21	(4.5)	22	3	21	(4.5)	22	3	26	(5.6)	27	4
高血圧	15	(3.2)	15	2	14	(3.0)	15	2	14	(3.0)	14	2	18	(3.9)	18	3
起立性低血圧	0				1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	3	0	0			
低血圧	1	(0.2)	1	0	0				2	(0.4)	2	0	0			
ほてり	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0
血腫	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0			
末梢血管障害	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
虚血	0				0				0				1	(0.2)	1	0
血栓性静脈炎	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
高血圧クリーゼ	0				0				0				1	(0.2)	2	0
高血圧性血管障害	1	(0.2)	1	0	0				0				1	(0.2)	1	0
静脈瘤	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
大動脈瘤	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
糖尿病性微小血管症	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
動脈硬化症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
本態性高血圧症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
末梢冷感	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
血液およびリンパ系障害	16	(3.4)	19	3	7	(1.5)	9	1	15	(3.2)	16	2	19	(4.1)	19	3
貧血	9	(1.9)	9	1	6	(1.3)	6	1	9	(1.9)	9	1	8	(1.7)	8	1
血小板減少症	2	(0.4)	3	0	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0
リンパ節症	2	(0.4)	2	0	0				1	(0.2)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
好酸球増加症	0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
赤血球増加症	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
単球増加症	0				0				1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
鉄欠乏性貧血	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	5	(1.1)	5	1
ヘモグロビン血症	0				0				0				1	(0.2)	1	0
リンパ球減少症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
血小板増加症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
好中球減少症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
好中球増加症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
白血球減少症	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
脾嚢胞	0				0				0				1	(0.2)	1	0
肝胆道系障害	18	(3.9)	23	3	22	(4.7)	28	4	14	(3.0)	18	3	21	(4.5)	23	3
脂肪肝	7	(1.5)	7	1	10	(2.2)	10	1	7	(1.5)	7	1	7	(1.5)	7	1
肝嚢胞	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0
胆石症	5	(1.1)	5	1	3	(0.6)	3	0	2	(0.4)	2	0	4	(0.9)	4	1
胆嚢ポリープ	1	(0.2)	1	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	0			
肝細胞損傷	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
肝腫大	0				3	(0.6)	3	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
胆管嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
非アルコール性脂肪肝	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0
アルコール性肝疾患	0				0				0				1	(0.2)	1	0
過形成性胆嚢症	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
肝硬変	0				0				0				1	(0.2)	1	0
肝障害	0				2	(0.4)	2	0	0				0			
肝毒性	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
高ビリルビン血症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
胆汁うっ滞	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
胆道ジスキネジア	2	(0.4)	2	0	0				0				0			
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)	1	0	0				0				2	(0.4)	2	0
慢性肝炎	0				0				0				1	(0.2)	1	0
慢性胆嚢炎	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
門脈血栓症	0				0				0				1	(0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心臓障害	18 (3.9)	18	3	18 (3.9)	23	3	14 (3.0)	21	3	22 (4.7)	27	4
僧帽弁閉鎖不全症	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0		
洞性徐脈	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
洞性頻脈	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
右脚ブロック	3 (0.6)	3	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0
高血圧性心筋症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
左脚ブロック	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
左室肥大	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
三尖弁閉鎖不全症	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
心筋虚血	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
心室肥大	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
心不全	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
心房細動	2 (0.4)	2	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
大動脈弁閉鎖不全症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
第二度房室ブロック	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
頻脈	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
慢性心不全	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
冠動脈疾患	0			0			0			2 (0.4)	2	0
急性心筋梗塞	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
狭心症	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0
徐脈	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	2	0	0			1 (0.2)	1	0
上室性期外収縮	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	4	1	0			0		
心筋梗塞	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
心血管障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			3 (0.6)	3	0
心臓弁膜疾患	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心房拡大	0			0			0			1 (0.2)	1	0
心房粗動	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
心房頻脈	0			0			0			1 (0.2)	1	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
動悸	1 (0.2)	1	0	0			0			3 (0.6)	4	1
肺動脈弁閉鎖不全症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
不安定狭心症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
不整脈	0				0				0				1	(0.2)	1	0
腎および尿路障害	23	(4.9)	28	4	20	(4.3)	24	4	14	(3.0)	18	3	16	(3.4)	19	3
腎嚢胞	6	(1.3)	6	1	7	(1.5)	7	1	5	(1.1)	5	1	3	(0.6)	3	0
腎結石症	5	(1.1)	5	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	4	(0.9)	4	1
腎機能障害	1	(0.2)	2	0	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	0			
排尿困難	4	(0.9)	4	1	2	(0.4)	2	0	2	(0.4)	2	0	3	(0.6)	4	1
ミクロアルブミン尿	0				2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0			
緊張性膀胱	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
尿閉	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
慢性腎臓病	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
夜間頻尿	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0	0			
膀胱脱	0				0				1	(0.2)	1	0	0			
下部尿路症状	0				0				0				1	(0.2)	1	0
急性腎障害	0				0				0				1	(0.2)	1	0
血尿	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
高窒素血症	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
腎症	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
腎仙痛	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
腎不全	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
多尿	0				0				0				2	(0.4)	2	0
糖尿病性腎症	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0				0			
尿意切迫	1	(0.2)	1	0	0				0				0			
尿管結石症	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
尿失禁	0				0				0				1	(0.2)	1	0
尿路結石	0				2	(0.4)	2	0	0				0			
頻尿	2	(0.4)	2	0	1	(0.2)	1	0	0				1	(0.2)	1	0
膀胱憩室	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
膀胱肉柱形成	0				0				0				1	(0.2)	1	0
膀胱壁肥厚	0				1	(0.2)	1	0	0				0			
耳および迷路障害	11	(2.4)	12	2	8	(1.7)	8	1	11	(2.4)	12	2	4	(0.9)	4	1
耳痛	4	(0.9)	5	1	1	(0.2)	1	0	3	(0.6)	3	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
回転性めまい	5 (1.1)	5	1	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
耳垢栓塞	0			0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
頭位性回転性めまい	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
耳垢分泌過多	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
耳不快感	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
耳鳴	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
鼓膜穿孔	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
耳管閉塞	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
耳部腫脹	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
中耳滲出液	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
精神障害	12 (2.6)	17	3	9 (1.9)	10	1	11 (2.4)	12	2	14 (3.0)	17	2
うつ病	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	3	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
ストレス	2 (0.4)	2	0	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
不眠症	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	2 (0.4)	2	0	4 (0.9)	4	1
リビドー減退	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
異常な夢	0			0			1 (0.2)	2	0	0		
睡眠障害	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
不安	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	6 (1.3)	6	1
抑うつ気分	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		
パーソナリティ障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
悪夢	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
快感消失	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
気分変化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
幻覚	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
精神状態変化	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
摂食障害	0			0			0			1 (0.2)	1	0
早漏	0			0			0			1 (0.2)	1	0
無感情	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
生殖系および乳房障害	12 (2.6)	14	2	7 (1.5)	8	1	8 (1.7)	8	1	6 (1.3)	7	1
前立腺炎	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0
陰茎障害	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
月経過多	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
女性化乳房	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
精巣嚢胞	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
乳房腫瘤	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
良性前立腺肥大症	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
亀頭包皮炎	0			1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
子宮ポリープ	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
子宮内膜増殖症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
前立腺腫大	0			0			0			1 (0.2)	1	0
乳管拡張症	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
勃起不全	2 (0.4)	2	0	3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0
膣出血	2 (0.4)	2	0	0			0			0		
膣分泌物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
内分泌障害	5 (1.1)	5	1	9 (1.9)	10	1	6 (1.3)	6	1	5 (1.1)	5	1
下垂体機能低下症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺機能低下症	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺腫	1 (0.2)	1	0	3 (0.6)	3	0	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
甲状腺腫瘤	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
甲状腺嚢腫	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
副腎腫瘤	0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
アンドロゲン欠乏症	0			0			0			1 (0.2)	1	0
原発性甲状腺機能低下症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
中毒性結節性甲状腺腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
副腎機能亢進症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
副腎嚢胞	0			0			0			1 (0.2)	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）	7 (1.5)	8	1	12 (2.6)	14	2	6 (1.3)	6	1	11 (2.4)	11	2
子宮平滑筋腫	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
肝臓血管腫	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
脂肪腫	0			2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0		
皮膚乳頭腫	0			0			1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アクロコルドン	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
化膿性肉芽腫	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
眼の母斑	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
基底細胞癌	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
結腸新生物	0			0			0			1 (0.2)	1	0
血管脂肪腫	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
血管腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
甲状腺の良性新生物	2 (0.4)	2	0	0			0			4 (0.9)	4	1
脂漏性角化症	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
上皮内癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腎新生物	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
前立腺癌	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
大腸腺腫	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
胆嚢新生物	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
副腎腺腫	0			0			0			1 (0.2)	1	0
良性腺腫	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
膵臓の良性新生物	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
免疫系障害	1 (0.2)	1	0	8 (1.7)	8	1	4 (0.9)	4	1	5 (1.1)	5	1
季節性アレルギー	0			2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0	2 (0.4)	2	0
節足動物咬傷アレルギー	0			0			2 (0.4)	2	0	0		
サルコイドーシス	0			2 (0.4)	2	0	0			0		
ヨウ素アレルギー	0			0			0			1 (0.2)	1	0
過敏症	0			3 (0.6)	3	0	0			1 (0.2)	1	0
薬物過敏症	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0			1 (0.2)	1	0
外科および内科処置	6 (1.3)	7	1	4 (0.9)	5	1	1 (0.2)	1	0	2 (0.4)	2	0
眼内レンズ挿入	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
陰茎プロステーシス挿入	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯科インプラント埋込み	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
歯周手術	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
歯内療法	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
手根管除圧	0			1 (0.2)	2	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
白内障手術	1 (0.2)	2	0	0			0			1 (0.2)	1	0
抜歯	2 (0.4)	2	0	1 (0.2)	1	0	0			0		
皮膚新生物切除	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
腹腔鏡下手術	0			0			0			1 (0.2)	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0	0		
２ａ型高脂血症	0			0			1 (0.2)	1	0	0		
陰嚢水瘤	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
先天性嚢胞性腎疾患	1 (0.2)	1	0	0			0			0		
社会環境	0			1 (0.2)	1	0	0			0		
身体的暴行	0			1 (0.2)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.28.3 有害事象（日本人集団）

表2.7.6.28.3-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	39	(75.0)	168	212	46	(88.5)	189	244	43	(84.3)	230	320	47	(90.4)	192	235
胃腸障害	23	(44.2)	39	49	25	(48.1)	55	71	33	(64.7)	76	106	20	(38.5)	36	44
下痢	6	(11.5)	6	8	8	(15.4)	8	10	11	(21.6)	13	18	3	(5.8)	3	4
悪心	3	(5.8)	3	4	8	(15.4)	9	12	8	(15.7)	9	13	1	(1.9)	1	1
便秘	4	(7.7)	4	5	3	(5.8)	3	4	8	(15.7)	8	11	3	(5.8)	4	5
腹部不快感	5	(9.6)	5	6	2	(3.8)	2	3	7	(13.7)	7	10	3	(5.8)	3	4
嘔吐	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	3	4	6	(11.8)	9	13	1	(1.9)	1	1
胃食道逆流性疾患	2	(3.8)	2	3	4	(7.7)	4	5	3	(5.9)	3	4	3	(5.8)	3	4
大腸ポリープ	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	4	6	2	(3.8)	2	2
腹部膨満	1	(1.9)	1	1	0				3	(5.9)	3	4	0			
慢性胃炎	3	(5.8)	3	4	2	(3.8)	2	3	3	(5.9)	3	4	2	(3.8)	2	2
消化不良	0				1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	3	4	1	(1.9)	1	1
腹痛	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
バレット食道	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
異常便	0				2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
胃ポリープ	0				2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
胃酸過多	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	2	2
胃潰瘍	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
口内炎	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
十二指腸ポリープ	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
上腹部痛	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
軟便	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	2	2
肛門失禁	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
齲歯	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	2	3	1	(1.9)	1	1
おくび	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
びらん性胃炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
マロリー・ワイス症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
胃炎	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
胃静脈瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
下腹部痛	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
鼓腸	0				0				0				1	(1.9)	1	1
歯周病	0				0				0				1	(1.9)	1	1
歯痛	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
痔核	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
食道ポリープ	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
心窩部不快感	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
大腸炎	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	2	2
腸炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
腸憩室	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
排便回数増加	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
麻痺性イレウス	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
裂孔ヘルニア	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
膵脂肪変性	0				0				0				1	(1.9)	1	1
膵石症	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
感染症および寄生虫症	19	(36.5)	37	47	29	(55.8)	41	53	21	(41.2)	34	47	28	(53.8)	54	66
上咽頭炎	11	(21.2)	17	21	15	(28.8)	17	22	15	(29.4)	19	26	17	(32.7)	31	38
咽頭炎	2	(3.8)	2	3	9	(17.3)	12	16	2	(3.9)	2	3	0			
気管支炎	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	2	(3.9)	2	3	2	(3.8)	2	2
口腔ヘルペス	0				1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	2	3	1	(1.9)	1	1
ウイルス性胃腸炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
マイコバクテリア性疾患キャリアー	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胃腸炎	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
化膿	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
感染性腸炎	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
四肢膿瘍	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
歯周炎	2	(3.8)	2	3	0				1	(2.0)	1	1	0			
歯肉炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
肺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
インフルエンザ	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	0				3	(5.8)	3	4
ヘリコバクター感染	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
感染性皮膚炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
急性腎盂腎炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
急性中耳炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
急性副鼻腔炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
結膜炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
口角口唇炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
喉頭炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
歯冠周囲炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
食道カンジダ症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
足部白癬	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
帯状疱疹	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
中耳炎	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
皮下組織膿瘍	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
鼻炎	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
副鼻腔炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
蜂巣炎	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
毛包炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
膀胱炎	2	(3.8)	4	5	0				0				2	(3.8)	5	6
筋骨格系および結合組織障害	8	(15.4)	10	13	7	(13.5)	14	18	11	(21.6)	12	17	15	(28.8)	17	21
四肢痛	0				0				3	(5.9)	3	4	0			
背部痛	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	3	4	3	(5.8)	3	4
滑液嚢腫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
関節痛	2	(3.8)	2	3	0				1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
筋骨格硬直	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
椎間板障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
変形性関節症	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
腱鞘炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
外骨腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
関節炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
関節周囲炎	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
筋骨格痛	0				1	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	2	2
筋肉痛	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	2	2
筋痙縮	2	(3.8)	3	4	1	(1.9)	2	3	0				0			
頚部痛	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
肩回旋筋腱板症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
脊柱管狭窄症	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
側腹部痛	0				0				0				1	(1.9)	1	1
足底筋膜炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
弾発指	0				0				0				1	(1.9)	1	1
変形性脊椎症	0				3	(5.8)	3	4	0				0			
神経系障害	4	(7.7)	4	5	7	(13.5)	7	9	11	(21.6)	13	18	8	(15.4)	10	12
頭痛	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	4	(7.8)	4	6	1	(1.9)	1	1
味覚異常	0				1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	3	4	0			
浮動性めまい	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	2	3	3	(5.8)	4	5
パーキンソニズム	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
感覚鈍麻	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
神経痛	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
片頭痛	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
顔面麻痺	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
傾眠	0				0				0				1	(1.9)	1	1
頚動脈硬化症	2	(3.8)	2	3	0				0				0			
坐骨神経痛	0				0				0				1	(1.9)	1	1
視床梗塞	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
失神寸前の状態	0				0				0				1	(1.9)	1	1
重症筋無力症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	9	(17.3)	11	14	7	(13.5)	7	9	9	(17.6)	11	15	6	(11.5)	9	11
肩甲骨骨折	0				0				1	(2.0)	2	3	0			
鎖骨骨折	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
挫傷	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
節足動物刺傷	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
投薬過誤	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
動物咬傷	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
熱中症	1	(1.9)	2	3	0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
剥離骨折	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
労働災害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
靭帯捻挫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
偶発的過量投与	0				0				0				1	(1.9)	1	1
誤薬投与	0				0				0				1	(1.9)	1	1
骨端骨折	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
歯牙損傷	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
尺骨骨折	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
手骨折	0				0				0				1	(1.9)	1	1
処置による疼痛	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
節足動物咬傷	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
足骨折	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
肉離れ	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
熱傷	2	(3.8)	2	3	0				0				0			
肋骨骨折	0				2	(3.8)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
代謝および栄養障害	1	(1.9)	1	1	4	(7.7)	4	5	9	(17.6)	9	13	5	(9.6)	5	6
食欲減退	0				3	(5.8)	3	4	9	(17.6)	9	13	1	(1.9)	1	1
２型糖尿病	0				0				0				1	(1.9)	1	1
高血糖	0				0				0				1	(1.9)	1	1
高尿酸血症	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
脂質異常症	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
脱水	0				0				0				1	(1.9)	1	1
皮膚および皮下組織障害	6	(11.5)	7	9	6	(11.5)	6	8	8	(15.7)	9	13	6	(11.5)	7	9
蕁麻疹	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
ざ瘡	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
過角化	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
紫斑	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
湿疹	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
掌蹠角皮症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
皮膚炎	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
皮膚乾燥	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
そう痒症	1	(1.9)	1	1	0				0				2	(3.8)	2	2
異汗性湿疹	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
寒冷蕁麻疹	0				1	(1.9)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脂漏性皮膚炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
水疱	0				0				0				1	(1.9)	1	1
接触皮膚炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
皮脂欠乏性湿疹	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
皮膚潰瘍	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
皮膚嚢腫	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
皮膚剥脱	0				0				0				1	(1.9)	1	1
眼障害	7	(13.5)	8	10	8	(15.4)	12	16	7	(13.7)	7	10	10	(19.2)	11	13
糖尿病網膜症	1	(1.9)	1	1	6	(11.5)	6	8	3	(5.9)	3	4	5	(9.6)	5	6
白内障	2	(3.8)	2	3	1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	2	3	2	(3.8)	2	2
黄斑浮腫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
眼脂	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
黄斑症	0				1	(1.9)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
眼乾燥	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
眼充血	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
眼瞼下垂	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
眼瞼痙攣	0				0				0				1	(1.9)	1	1
強膜炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
硝子体剥離	0				0				0				1	(1.9)	1	1
硝子体浮遊物	0				0				0				1	(1.9)	1	1
糖尿病性網膜浮腫	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
網膜出血	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
緑内障	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
臨床検査	4	(7.7)	5	6	1	(1.9)	1	1	7	(13.7)	10	14	5	(9.6)	7	9
体重減少	1	(1.9)	1	1	0				3	(5.9)	3	4	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
アミラーゼ増加	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
リパーゼ増加	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	2	3	3	(5.8)	4	5
心電図再分極異常	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺特異性抗原増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝酵素上昇	0				0				0				1	(1.9)	1	1
癌胎児性抗原増加	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
血圧上昇	0				0				0				1	(1.9)	1	1
心電図ＱＴ延長	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
糖鎖抗原１９－９増加	0				0				0				1	(1.9)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(7.7)	4	5	0				5	(9.8)	6	8	2	(3.8)	2	2
倦怠感	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
腫脹	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
疲労	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
非心臓性胸痛	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
末梢性浮腫	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胸痛	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
胸部不快感	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
腫瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
発熱	0				0				0				1	(1.9)	1	1
浮腫	0				0				0				1	(1.9)	1	1
腎および尿路障害	6	(11.5)	7	9	4	(7.7)	6	8	5	(9.8)	9	13	3	(5.8)	4	5
腎結石症	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	2	3	1	(1.9)	1	1
腎嚢胞	4	(7.7)	4	5	4	(7.7)	4	5	2	(3.9)	2	3	1	(1.9)	1	1
血尿	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
腎機能障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尿管結石症	2	(3.8)	2	3	0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
尿閉	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
排尿困難	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尿路結石	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
血管障害	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	4	(7.8)	4	6	3	(5.8)	3	4
高血圧	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	3	(5.9)	3	4	3	(5.8)	3	4
起立性低血圧	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
静脈瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(11.5)	7	9	13	(25.0)	18	23	4	(7.8)	6	8	5	(9.6)	5	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
咽頭嚢腫	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
口腔咽頭痛	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
上気道の炎症	2	(3.8)	2	3	4	(7.7)	7	9	1	(2.0)	3	4	2	(3.8)	2	2
鼻閉	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
咳嗽	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
間質性肺疾患	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
気胸	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
湿性咳嗽	0				1	(1.9)	2	3	0				0			
睡眠時無呼吸症候群	0				2	(3.8)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
肺腫瘤	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
鼻茸	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
慢性気管支炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
喘息	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
心臓障害	1	(1.9)	1	1	0				4	(7.8)	4	6	3	(5.8)	4	5
うっ血性心不全	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
右脚ブロック	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
心室肥大	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
洞性頻脈	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
心室性期外収縮	0				0				0				1	(1.9)	1	1
心房細動	0				0				0				1	(1.9)	1	1
動悸	0				0				0				1	(1.9)	2	2
頻脈	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
肝胆道系障害	10	(19.2)	14	18	6	(11.5)	7	9	3	(5.9)	4	6	6	(11.5)	7	9
肝嚢胞	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
脂肪肝	7	(13.5)	7	9	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
胆管嚢胞	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胆石症	4	(7.7)	4	5	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	3	(5.8)	3	4
胆嚢ポリープ	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	0				0			
非アルコール性脂肪肝	0				0				0				1	(1.9)	1	1
慢性胆嚢炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
耳および迷路障害	2	(3.8)	2	3	0				3	(5.9)	3	4	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
頭位性回転性めまい	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
耳垢分泌過多	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
回転性めまい	2	(3.8)	2	3	0				0				0			
内分泌障害	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	3	(5.9)	3	4	1	(1.9)	1	1
下垂体機能低下症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
甲状腺嚢腫	2	(3.8)	2	3	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
副腎腫瘤	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
甲状腺腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
血液およびリンパ系障害	0				2	(3.8)	2	3	2	(3.9)	2	3	4	(7.7)	4	5
鉄欠乏性貧血	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	3	(5.8)	3	4
貧血	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
脾嚢胞	0				0				0				1	(1.9)	1	1
生殖系および乳房障害	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	3	4	0			
良性前立腺肥大症	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	2	3	0			
前立腺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
免疫系障害	0				3	(5.8)	3	4	2	(3.9)	2	3	0			
節足動物咬傷アレルギー	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
サルコイドーシス	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
季節性アレルギー	0				1	(1.9)	1	1	0				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	(5.8)	3	4	1	(1.9)	2	3	2	(3.9)	2	3	4	(7.7)	6	7
子宮平滑筋腫	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
脂肪腫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
Ｂ細胞性リンパ腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
結腸腺癌	0				0				0				1	(1.9)	1	1
甲状腺の良性新生物	2	(3.8)	2	3	0				0				3	(5.8)	3	4
胆嚢新生物	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
脳の悪性新生物	0				0				0				1	(1.9)	1	1
肺の悪性新生物	0				0				0				1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
精神障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
不眠症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
外科および内科処置	2	(3.8)	3	4	0				0				0			
白内障手術	1	(1.9)	2	3	0				0				0			
抜歯	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.3-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	4	(7.7)	5	6	7	(13.5)	9	12	6	(11.8)	8	11	2	(3.8)	3	4
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	3	4	0			
肩甲骨骨折	0				0				1	(2.0)	2	3	0			
鎖骨骨折	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尺骨骨折	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
心臓障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
うっ血性心不全	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
腎および尿路障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尿管結石症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
生殖系および乳房障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
内分泌障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
下垂体機能低下症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
臨床検査	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺特異性抗原増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胃腸障害	0				2	(3.8)	3	4	0				0			
マロリー・ワイス症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
大腸ポリープ	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
嘔吐	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
外科および内科処置	1	(1.9)	2	3	0				0				0			
白内障手術	1	(1.9)	2	3	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
急性腎盂腎炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
皮下組織膿瘍	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
蜂巣炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
変形性脊椎症	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
血管障害	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
静脈瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
睡眠時無呼吸症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
神経系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
視床梗塞	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
免疫系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
サルコイドーシス	0				1	(1.9)	1	1	0				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	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	2	2
Ｂ細胞性リンパ腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
結腸腺癌	0				0				0				1	(1.9)	1	1
脳の悪性新生物	0				0				0				1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.3-3 投与の中止に至った有害事象の一覧（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団 -（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	2	(3.8)	3	4	5	(9.6)	8	10	8	(15.7)	14	19	1	(1.9)	1	1
代謝および栄養障害	0				1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	3	4	0			
食欲減退	0				1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	3	4	0			
胃腸障害	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	5	6	2	(3.9)	3	4	0			
悪心	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
下痢	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
腹部不快感	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
マロリー・ワイス症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
心窩部不快感	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
麻痺性イレウス	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
嘔吐	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
倦怠感	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
傷害、中毒および処置合併症	0				0				1	(2.0)	3	4	0			
肩甲骨骨折	0				0				1	(2.0)	2	3	0			
鎖骨骨折	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
心臓障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
うっ血性心不全	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
腎および尿路障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尿閉	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
生殖系および乳房障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
臨床検査	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; seq.: sequelae.
MedDRA version 20.1

Adverse events leading to premature trial product discontinuation by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
体重減少	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
感染症および寄生虫症	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
胃腸炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
皮下組織膿瘍	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
免疫系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
サルコイドーシス	0				1	(1.9)	1	1	0				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				0				0				1	(1.9)	1	1
脳の悪性新生物	0				0				0				1	(1.9)	1	1

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; seq.: sequelae.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.3-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	14	(26.9)	23	29	21	(40.4)	44	57	32	(62.7)	78	108	15	(28.8)	33	40
胃腸障害	12	(23.1)	15	19	18	(34.6)	32	41	25	(49.0)	46	64	10	(19.2)	17	21
下痢	3	(5.8)	3	4	7	(13.5)	7	9	8	(15.7)	9	13	2	(3.8)	2	2
便秘	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	8	(15.7)	8	11	2	(3.8)	3	4
腹部不快感	5	(9.6)	5	6	2	(3.8)	2	3	7	(13.7)	7	10	3	(5.8)	3	4
悪心	2	(3.8)	2	3	7	(13.5)	7	9	6	(11.8)	7	10	1	(1.9)	1	1
嘔吐	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	3	4	5	(9.8)	7	10	1	(1.9)	1	1
腹部膨満	0				0				3	(5.9)	3	4	0			
異常便	0				2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
胃酸過多	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	2	2
軟便	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	2	2
腹痛	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
慢性胃炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
おくび	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
マロリー・ワイス症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
胃炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
胃食道逆流性疾患	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
鼓腸	0				0				0				1	(1.9)	1	1
消化不良	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
上腹部痛	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
心窩部不快感	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
排便回数増加	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
麻痺性イレウス	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
代謝および栄養障害	0				3	(5.8)	3	4	9	(17.6)	9	13	1	(1.9)	1	1
食欲減退	0				3	(5.8)	3	4	9	(17.6)	9	13	1	(1.9)	1	1
臨床検査	3	(5.8)	4	5	1	(1.9)	1	1	6	(11.8)	8	11	3	(5.8)	5	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
体重減少	1 (1.9)	1	1	0			3 (5.9)	3	4	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
アミラーゼ増加	1 (1.9)	1	1	0			1 (2.0)	1	1	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
リパーゼ増加	1 (1.9)	1	1	1 (1.9)	1	1	1 (2.0)	2	3	3 (5.8)	4	5
肝酵素上昇	0			0			0			1 (1.9)	1	1
心電図ＱＴ延長	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
神経系障害	0			2 (3.8)	2	3	3 (5.9)	3	4	2 (3.8)	2	2
味覚異常	0			1 (1.9)	1	1	2 (3.9)	2	3	0		
パーキンソニズム	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
感覚鈍麻	0			1 (1.9)	1	1	0			0		
傾眠	0			0			0			1 (1.9)	1	1
頭痛	0			0			0			1 (1.9)	1	1
腎および尿路障害	0			0			3 (5.9)	4	6	0		
血尿	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
腎機能障害	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
尿閉	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
排尿困難	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			2 (3.9)	2	3	1 (1.9)	1	1
倦怠感	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
疲労	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
浮腫	0			0			0			1 (1.9)	1	1
心臓障害	0			0			2 (3.9)	2	3	0		
うっ血性心不全	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
洞性頻脈	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
感染症および寄生虫症	2 (3.8)	2	3	0			1 (2.0)	1	1	1 (1.9)	1	1
口腔ヘルペス	0			0			1 (2.0)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
歯周炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
食道カンジダ症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	0				0				1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
投薬過誤	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
偶発的過量投与	0				0				0				1	(1.9)	1	1
誤薬投与	0				0				0				1	(1.9)	1	1
生殖系および乳房障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
皮膚および皮下組織障害	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
湿疹	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
そう痒症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
肝胆道系障害	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
胆石症	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
眼障害	1	(1.9)	1	1	3	(5.8)	4	5	0				1	(1.9)	1	1
黄斑浮腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
硝子体浮遊物	0				0				0				1	(1.9)	1	1
糖尿病性網膜浮腫	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
糖尿病網膜症	0				3	(5.8)	3	4	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	0				0				0				1	(1.9)	1	1
側腹部痛	0				0				0				1	(1.9)	1	1
血液およびリンパ系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
鉄欠乏性貧血	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
免疫系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
サルコイドーシス	0				1	(1.9)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.3-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	1	(1.9)	2	3	3	(5.8)	4	5	3	(5.9)	3	4	2	(3.8)	4	5
心臓障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
うっ血性心不全	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
生殖系および乳房障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
代謝および栄養障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
食欲減退	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胃腸障害	0				1	(1.9)	2	3	0				0			
マロリー・ワイス症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
嘔吐	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
外科および内科処置	1	(1.9)	2	3	0				0				0			
白内障手術	1	(1.9)	2	3	0				0				0			
感染症および寄生虫症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
急性腎盂腎炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
神経系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
視床梗塞	0				1	(1.9)	1	1	0				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	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	3	4
Ｂ細胞性リンパ腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
結腸腺癌	0				0				0				1	(1.9)	1	1
脳の悪性新生物	0				0				0				1	(1.9)	1	1
肺の悪性新生物	0				0				0				1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.3-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	9	(17.3)	11	14	11	(21.2)	18	23	10	(19.6)	21	29	7	(13.5)	7	9
胃腸障害	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	3	4	4	(7.8)	7	10	0			
悪心	0				0				3	(5.9)	3	4	0			
下痢	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
嘔吐	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
胃食道逆流性疾患	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
心窩部不快感	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
麻痺性イレウス	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
齲歯	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
傷害、中毒および処置合併症	2	(3.8)	2	3	1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	4	6	1	(1.9)	1	1
肩甲骨骨折	0				0				1	(2.0)	2	3	0			
鎖骨骨折	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
熱中症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
骨端骨折	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
挫傷	0				0				0				1	(1.9)	1	1
尺骨骨折	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
足骨折	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
腎および尿路障害	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	3	4	1	(1.9)	1	1
血尿	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尿管結石症	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
尿閉	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
尿路結石	0				0				0				1	(1.9)	1	1
生殖系および乳房障害	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
良性前立腺肥大症	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
感染症および寄生虫症	2	(3.8)	2	3	3	(5.8)	5	6	1	(2.0)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肺炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
咽頭炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
気管支炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
上咽頭炎	0				2	(3.8)	3	4	0				0			
中耳炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
蜂巣炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
眼障害	0				1	(1.9)	3	4	1	(2.0)	1	1	0			
糖尿病網膜症	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
黄斑症	0				1	(1.9)	2	3	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
背部痛	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
変形性脊椎症	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
代謝および栄養障害	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
食欲減退	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
高血糖	0				0				0				1	(1.9)	1	1
高尿酸血症	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
脱水	0				0				0				1	(1.9)	1	1
臨床検査	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
体重減少	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
血圧上昇	0				0				0				1	(1.9)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0				0				0				1	(1.9)	1	1
発熱	0				0				0				1	(1.9)	1	1
血液およびリンパ系障害	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
鉄欠乏性貧血	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
血管障害	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
高血圧	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
静脈瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	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	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
咳嗽	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
睡眠時無呼吸症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
神経系障害	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
顔面麻痺	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
失神寸前の状態	0				0				0				1	(1.9)	1	1
頭痛	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
皮膚および皮下組織障害	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
湿疹	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.28.3-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	52				52				51				52			
Exposure time (years)	79				77				72				82			
Events	36	(69.2)	155	195	42	(80.8)	167	216	42	(82.4)	206	286	45	(86.5)	181	222
胃腸障害	22	(42.3)	37	47	24	(46.2)	50	65	32	(62.7)	69	96	20	(38.5)	36	44
下痢	6	(11.5)	6	8	8	(15.4)	8	10	10	(19.6)	11	15	3	(5.8)	3	4
便秘	4	(7.7)	4	5	3	(5.8)	3	4	8	(15.7)	8	11	3	(5.8)	4	5
腹部不快感	5	(9.6)	5	6	2	(3.8)	2	3	7	(13.7)	7	10	3	(5.8)	3	4
悪心	3	(5.8)	3	4	8	(15.4)	9	12	6	(11.8)	6	8	1	(1.9)	1	1
嘔吐	2	(3.8)	2	3	1	(1.9)	2	3	4	(7.8)	7	10	1	(1.9)	1	1
胃食道逆流性疾患	2	(3.8)	2	3	2	(3.8)	2	3	3	(5.9)	3	4	3	(5.8)	3	4
大腸ポリープ	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	4	6	2	(3.8)	2	2
腹部膨満	1	(1.9)	1	1	0				3	(5.9)	3	4	0			
慢性胃炎	3	(5.8)	3	4	2	(3.8)	2	3	3	(5.9)	3	4	2	(3.8)	2	2
消化不良	0				1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	3	4	1	(1.9)	1	1
腹痛	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
バレット食道	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
異常便	0				2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
胃ポリープ	0				2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
胃酸過多	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	2	2
胃潰瘍	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
口内炎	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
十二指腸ポリープ	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
上腹部痛	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
軟便	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	2	2
肛門失禁	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
齲歯	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	2	3	1	(1.9)	1	1
おくび	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
びらん性胃炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
胃炎	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
胃静脈瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
下腹部痛	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼓腸	0			0			0			1 (1.9)	1	1
歯周病	0			0			0			1 (1.9)	1	1
歯痛	0			2 (3.8)	2	3	0			0		
痔核	0			1 (1.9)	1	1	0			0		
食道ポリープ	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
大腸炎	1 (1.9)	1	1	1 (1.9)	1	1	0			2 (3.8)	2	2
腸炎	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
腸憩室	0			1 (1.9)	1	1	0			0		
排便回数増加	0			1 (1.9)	1	1	0			0		
裂孔ヘルニア	1 (1.9)	1	1	1 (1.9)	1	1	0			0		
膵脂肪変性	0			0			0			1 (1.9)	1	1
膵石症	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
感染症および寄生虫症	17 (32.7)	35	44	26 (50.0)	36	47	20 (39.2)	33	46	27 (51.9)	53	65
上咽頭炎	11 (21.2)	17	21	13 (25.0)	14	18	15 (29.4)	19	26	17 (32.7)	31	38
咽頭炎	2 (3.8)	2	3	8 (15.4)	11	14	2 (3.9)	2	3	0		
気管支炎	1 (1.9)	1	1	2 (3.8)	2	3	2 (3.9)	2	3	2 (3.8)	2	2
口腔ヘルペス	0			1 (1.9)	1	1	2 (3.9)	2	3	1 (1.9)	1	1
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
マイコバクテリア性疾患キャリアー	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
胃腸炎	1 (1.9)	1	1	0			1 (2.0)	1	1	2 (3.8)	2	2
化膿	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
感染性腸炎	0			1 (1.9)	1	1	1 (2.0)	1	1	0		
四肢膿瘍	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
歯周炎	2 (3.8)	2	3	0			1 (2.0)	1	1	0		
歯肉炎	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
インフルエンザ	2 (3.8)	2	3	2 (3.8)	2	3	0			3 (5.8)	3	4
ヘリコバクター感染	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
感染性皮膚炎	0			0			0			1 (1.9)	1	1
急性中耳炎	0			0			0			1 (1.9)	1	1
急性副鼻腔炎	0			0			0			1 (1.9)	1	1
結膜炎	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
口角口唇炎	0			0			0			1 (1.9)	1	1
喉頭炎	0			1 (1.9)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
歯冠周囲炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
食道カンジダ症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
足部白癬	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
帯状疱疹	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
中耳炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
皮下組織膿瘍	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
鼻炎	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				0			
副鼻腔炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
蜂巣炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
毛包炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
膀胱炎	2	(3.8)	4	5	0				0				2	(3.8)	5	6
神経系障害	3	(5.8)	3	4	5	(9.6)	5	6	11	(21.6)	13	18	7	(13.5)	9	11
頭痛	0				2	(3.8)	2	3	4	(7.8)	4	6	1	(1.9)	1	1
味覚異常	0				1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	3	4	0			
浮動性めまい	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	2	3	3	(5.8)	4	5
パーキンソニズム	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
感覚鈍麻	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
神経痛	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
片頭痛	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
傾眠	0				0				0				1	(1.9)	1	1
頚動脈硬化症	2	(3.8)	2	3	0				0				0			
坐骨神経痛	0				0				0				1	(1.9)	1	1
重症筋無力症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	8	(15.4)	10	13	6	(11.5)	13	17	10	(19.6)	11	15	15	(28.8)	17	21
四肢痛	0				0				3	(5.9)	3	4	0			
背部痛	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	2	3	3	(5.8)	3	4
滑液嚢腫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
関節痛	2	(3.8)	2	3	0				1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
筋骨格硬直	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
椎間板障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
変形性関節症	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腱鞘炎	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
外骨腫	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
関節炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
関節周囲炎	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
筋骨格痛	0				1	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	2	2
筋肉痛	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.8)	2	2
筋痙縮	2	(3.8)	3	4	1	(1.9)	2	3	0				0			
頚部痛	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
肩回旋筋腱板症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
脊柱管狭窄症	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
側腹部痛	0				0				0				1	(1.9)	1	1
足底筋膜炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
弾発指	0				0				0				1	(1.9)	1	1
変形性脊椎症	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
皮膚および皮下組織障害	5	(9.6)	6	8	6	(11.5)	6	8	8	(15.7)	9	13	6	(11.5)	7	9
蕁麻疹	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
ざ瘡	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
過角化	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
紫斑	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
湿疹	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	0			
掌蹠角皮症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
皮膚炎	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
皮膚乾燥	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
そう痒症	1	(1.9)	1	1	0				0				2	(3.8)	2	2
異汗性湿疹	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
寒冷蕁麻疹	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
脂漏性皮膚炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
水疱	0				0				0				1	(1.9)	1	1
接触皮膚炎	0				0				0				1	(1.9)	1	1
皮脂欠乏性湿疹	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
皮膚潰瘍	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
皮膚嚢腫	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚剥脱	0				0				0				1	(1.9)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	8	(15.4)	9	11	6	(11.5)	6	8	7	(13.7)	7	10	6	(11.5)	8	10
挫傷	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
節足動物刺傷	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
投薬過誤	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
動物咬傷	0				0				1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
剥離骨折	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
労働災害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
靭帯捻挫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
偶発的過量投与	0				0				0				1	(1.9)	1	1
誤薬投与	0				0				0				1	(1.9)	1	1
歯牙損傷	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
手骨折	0				0				0				1	(1.9)	1	1
処置による疼痛	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
節足動物咬傷	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
肉離れ	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
熱傷	2	(3.8)	2	3	0				0				0			
熱中症	1	(1.9)	2	3	0				0				1	(1.9)	1	1
肋骨骨折	0				2	(3.8)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
代謝および栄養障害	1	(1.9)	1	1	3	(5.8)	3	4	7	(13.7)	7	10	3	(5.8)	3	4
食欲減退	0				3	(5.8)	3	4	7	(13.7)	7	10	1	(1.9)	1	1
２型糖尿病	0				0				0				1	(1.9)	1	1
高尿酸血症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
脂質異常症	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
眼障害	7	(13.5)	8	10	7	(13.5)	9	12	6	(11.8)	6	8	10	(19.2)	11	13
糖尿病網膜症	1	(1.9)	1	1	5	(9.6)	5	6	2	(3.9)	2	3	5	(9.6)	5	6
白内障	2	(3.8)	2	3	1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	2	3	2	(3.8)	2	2
黄斑浮腫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
眼脂	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
黄斑症	0				0				0				1	(1.9)	1	1
眼乾燥	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼充血	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
眼瞼下垂	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
眼瞼痙攣	0				0				0				1	(1.9)	1	1
強膜炎	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
硝子体剥離	0				0				0				1	(1.9)	1	1
硝子体浮遊物	0				0				0				1	(1.9)	1	1
糖尿病性網膜浮腫	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
網膜出血	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
緑内障	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
臨床検査	4	(7.7)	5	6	1	(1.9)	1	1	6	(11.8)	9	13	4	(7.7)	6	7
体重減少	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	2	3	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
アミラーゼ増加	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
リパーゼ増加	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	2	3	3	(5.8)	4	5
心電図再分極異常	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
前立腺特異性抗原増加	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
肝酵素上昇	0				0				0				1	(1.9)	1	1
癌胎児性抗原増加	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
心電図ＱＴ延長	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
糖鎖抗原１９－９増加	0				0				0				1	(1.9)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(7.7)	4	5	0				5	(9.8)	6	8	1	(1.9)	1	1
倦怠感	0				0				2	(3.9)	2	3	0			
腫脹	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
疲労	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
非心臓性胸痛	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
末梢性浮腫	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胸痛	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
胸部不快感	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
腫瘤	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
浮腫	0				0				0				1	(1.9)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	4	(7.8)	4	6	3	(5.8)	3	4
高血圧	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	3	(5.9)	3	4	3	(5.8)	3	4
起立性低血圧	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(9.6)	6	8	12	(23.1)	17	22	4	(7.8)	6	8	5	(9.6)	5	6
咽頭嚢腫	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
口腔咽頭痛	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
上気道の炎症	2	(3.8)	2	3	4	(7.7)	7	9	1	(2.0)	3	4	2	(3.8)	2	2
鼻閉	1	(1.9)	1	1	0				1	(2.0)	1	1	0			
咳嗽	0				0				0				1	(1.9)	1	1
間質性肺疾患	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
気胸	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
湿性咳嗽	0				1	(1.9)	2	3	0				0			
睡眠時無呼吸症候群	0				1	(1.9)	1	1	0				1	(1.9)	1	1
肺腫瘤	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	0				1	(1.9)	1	1
鼻茸	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
慢性気管支炎	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
喘息	0				2	(3.8)	2	3	0				0			
腎および尿路障害	5	(9.6)	6	8	4	(7.7)	6	8	4	(7.8)	6	8	2	(3.8)	3	4
腎結石症	1	(1.9)	1	1	0				2	(3.9)	2	3	1	(1.9)	1	1
腎嚢胞	4	(7.7)	4	5	4	(7.7)	4	5	2	(3.9)	2	3	1	(1.9)	1	1
腎機能障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
排尿困難	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
血尿	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
尿管結石症	1	(1.9)	1	1	0				0				1	(1.9)	1	1
尿路結石	0				1	(1.9)	1	1	0				0			
肝胆道系障害	10	(19.2)	14	18	6	(11.5)	7	9	3	(5.9)	4	6	6	(11.5)	7	9
肝嚢胞	1	(1.9)	1	1	1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	1	(1.9)	1	1
脂肪肝	7	(13.5)	7	9	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	2	(3.8)	2	2
胆管嚢胞	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
胆石症	4	(7.7)	4	5	2	(3.8)	2	3	1	(2.0)	1	1	3	(5.8)	3	4
胆嚢ポリープ	1	(1.9)	1	1	2	(3.8)	2	3	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Sita 100 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
非アルコール性脂肪肝	0			0			0			1 (1.9)	1	1
慢性胆嚢炎	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
耳および迷路障害	2 (3.8)	2	3	0			3 (5.9)	3	4	0		
頭位性回転性めまい	0			0			2 (3.9)	2	3	0		
耳垢分泌過多	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
回転性めまい	2 (3.8)	2	3	0			0			0		
心臓障害	1 (1.9)	1	1	0			3 (5.9)	3	4	3 (5.8)	4	5
右脚ブロック	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
心室肥大	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
洞性頻脈	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
心室性期外収縮	0			0			0			1 (1.9)	1	1
心房細動	0			0			0			1 (1.9)	1	1
動悸	0			0			0			1 (1.9)	2	2
頻脈	1 (1.9)	1	1	0			0			0		
内分泌障害	2 (3.8)	2	3	2 (3.8)	2	3	3 (5.9)	3	4	1 (1.9)	1	1
下垂体機能低下症	0			0			1 (2.0)	1	1	0		
甲状腺嚢腫	2 (3.8)	2	3	1 (1.9)	1	1	1 (2.0)	1	1	0		
副腎腫瘤	0			0			1 (2.0)	1	1	1 (1.9)	1	1
甲状腺腫	0			1 (1.9)	1	1	0			0		
血液およびリンパ系障害	0			1 (1.9)	1	1	2 (3.9)	2	3	4 (7.7)	4	5
鉄欠乏性貧血	0			0			1 (2.0)	1	1	3 (5.8)	3	4
貧血	0			1 (1.9)	1	1	1 (2.0)	1	1	0		
脾嚢胞	0			0			0			1 (1.9)	1	1
免疫系障害	0			3 (5.8)	3	4	2 (3.9)	2	3	0		
節足動物咬傷アレルギー	0			0			2 (3.9)	2	3	0		
サルコイドーシス	0			2 (3.8)	2	3	0			0		
季節性アレルギー	0			1 (1.9)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P3 4222

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Sita 100 mg			
	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）	3	(5.8)	3	4	1	(1.9)	1	1	2	(3.9)	2	3	3	(5.8)	3	4
子宮平滑筋腫	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
脂肪腫	0				1	(1.9)	1	1	1	(2.0)	1	1	0			
甲状腺の良性新生物	2	(3.8)	2	3	0				0				3	(5.8)	3	4
胆嚢新生物	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
精神障害	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
不眠症	0				0				1	(2.0)	1	1	0			
外科および内科処置	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
抜歯	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
生殖系および乳房障害	1	(1.9)	1	1	0				0				0			
良性前立腺肥大症	1	(1.9)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.29.1　NN9924-4224

2.7.6.29.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID： NN9924-4224	
Clinicaltrials.gov identifier：NCT02863419 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1176-6029 IND number：114,464 EudraCT number：2015-005210-30 Japanese registration number：JapicCTI-163358
治験の標題： PIONEER 4 – vs. GLP-1 RA 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチド、リラグルチド及びプラセボの有効性及び安全性の比較検討 52 週間無作為割り付け、二重盲検、実薬及びプラセボ対照試験	
治験責任医師名： 本試験では、101 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 [redacted], United States [redacted], Germany	
治験実施施設： 本試験は以下の 12 ヵ国の 101 施設で実施された： クロアチア：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） チェコ共和国：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ドイツ：8 施設（スクリーニング実施施設）／8 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ハンガリー：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 日本：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ラトビア：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ポーランド：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） スロバキア：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 南アフリカ：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ウクライナ：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） アラブ首長国連邦：2 施設（スクリーニング実施施設）／2 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：39 施設（スクリーニング実施施設）／38 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	

治験期間： 開始日：2016 年 8 月 10 日 終了日（主要）：2017 年 8 月 19 日 終了日（国際）：2018 年 3 月 30 日	開発のフェーズ： 第 3a 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 5 月 30 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2018 年 11 月 07 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本実薬及びプラセボ対照試験は、試験への組入れ時にメトホルミンの単独療法又はメトホルミンと SGLT2 阻害薬の併用療法で十分なコントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、よく使用されている GLP-1 受容体作動薬の注射剤であるリラグルチド及びプラセボと比較して、経口セマグルチド 14 mg の臨床効果を評価するためにデザインされた。本試験は、メトホルミン又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬に追加して、2 型糖尿病治療の初期段階における経口セマグルチド 14 mg の使用を支持するため、第 3a 相開発プログラム（PIONEER）の一環として実施した。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。	
目的： 主要目的 • 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬併用下で、経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をリラグルチド 1.8 mg の 1 日 1 回皮下投与及びプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討する。 副次的目的 • 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬併用下で、経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与の体重に対する効果をリラグルチド 1.8 mg の 1 日 1 回皮下投与及びプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討する。 • 2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン又はメトホルミン+SGLT2阻害薬併用下で、経口セマグルチド14 mgの1日1回投与の安全性及び忍容性をリラグルチド1.8 mgの1日1回皮下投与及びプラセボの1日1回投与と比較検討する。 **Estimand** 有効性エンドポイントは、事前に規定した 2 つの estimand（治療方針 estimand 及び仮想 estimand）により評価する。これらの estimand は、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各 estimand の目的は以下に示す。 有効性の各エンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）及び副次的 estimand（仮想 estimand）を治験実施計画書で定義した。 **主要 estimand（治療方針）**は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含めた治療効果（経口セマグルチド 14 mg vs.プラセボ及び経口セマグルチド 14 mg vs.リラグルチド 1.8 mg）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。この estimand は、経口セマグルチドの集団レベルでの治療効果の推定を目的としている。 **副次的 estimand（仮想）**は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド 14 mg vs.プラセボ及び経口セマグルチド 14 mg vs.リラグルチド 1.8 mg）を評価する（on-treatment の原則）。この仮想 estimand は、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者に適用されるシナリオの一つを反映している。	

治験方法：
本治験は、試験への組入れ時にメトホルミンの単独使用又はメトホルミンと SGLT2 阻害薬の併用投与を受けている 2 型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をリラグルチド（皮下投与）1.8 mg 及びプラセボと比較検討する、52 週間の投与期間の、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、多国籍、多施設共同試験であった。無作為割り付けでは、糖尿病に対する基礎治療薬及び日本人／非日本人により層別化した。無作為割り付け後は、メトホルミン又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬併用下で治験薬の投与を行った。
各被験者の最大の総試験参加期間は約 59 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、52 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が含まれた。被験者は、経口セマグルチド 14 mg、リラグルチド 1.8 mg 又はプラセボの投与群のいずれかに、2:2:1 の割合で無作為割り付けされた。
二重盲検、ダブルダミー試験というデザインのため、経口セマグルチド／経口セマグルチドプラセボ及びリラグルチド／リラグルチドプラセボのいずれにおいても、すべての被験者は用量漸増法に従うこととした。経口セマグルチド／経口セマグルチドプラセボの場合、すべての被験者は 3 mg から投与を開始し、最終維持用量の 14 mg の 1 日 1 回投与に達するまで 4 週間ごと投与量を増量した（0～4 週に 3 mg、4～8 週で 7 mg、8～52 週には維持用量 14 mg）。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に、経口セマグルチド／経口セマグルチドプラセボを 1 日 1 回服用するように指導された。リラグルチド／リラグルチドプラセボに無作為割り付けられたすべての被験者は、0.6 mg の 1 日 1 回投与から開始し、1 週間後に 1.2 mg に増量し、その 1 週間後に推奨維持用量である 1.8 mg に投与量を増量した。レスキュー治療薬が必要となった場合を除き、併用する糖尿病薬（メトホルミン単独又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬の併用）は治験開始前と同じ用量及び投与頻度で一定に維持されることとした。
被験者は治験実施施設に 12 回来院することとした。加えて、無作為割り付けの 2 週間後及び 6 週間後に治験責任医師との 2 回の電話コンタクトが予定された。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することができた。早期に治験薬の投与を中止した可能性や追加の糖尿病薬を開始したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためあらゆる努力がなされた。

計画及び解析された被験者数：
計 690 例が無作為割り付けされるように計画された。950 例がスクリーニングを受け、711 例が無作為割り付けされた。全体として、無作為割り付けされた被験者の 96.3%が試験を終了した。

表 1：被験者の内訳

	Oral sema 14 mg N (%)	Lira 1.8 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened				950
Screening failures				239 (25.2)
Randomised	285	284	142	711
Exposed	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
Analysis sets				
Full analysis set	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
Safety analysis set	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
Per protocol analysis set	259 (90.9)	261 (91.9)	130 (91.5)	650 (91.4)
Treatment completers [1]	241 (84.6)	248 (87.3)	125 (88.0)	614 (86.4)
Without rescue medication	223 (78.2)	231 (81.3)	83 (58.5)	537 (75.5)
With rescue medication	18 (6.3)	17 (6.0)	42 (29.6)	77 (10.8)
Premature trial product discontinuation primary reason	44 (15.4)	36 (12.7)	17 (12.0)	97 (13.6)
Exposed				

Adverse event(s)	33 (11.6)	27 (9.5)	6 (4.2)	66 (9.3)
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Intention of becoming pregnant	0	0	0	0
Participation in another clinical trial [2]	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Calcitonin value >=100 ng/L	0	0	0	0
Subject withdrawal from trial	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (2.1)	9 (1.3)
Pregnancy	0	0	0	0
Other	7 (2.5)	5 (1.8)	8 (5.6)	20 (2.8)
Trial completers [3]	277 (97.2)	274 (96.5)	134 (94.4)	685 (96.3)
Completed treatment	241 (84.6)	248 (87.3)	124 (87.3)	613 (86.2)
Discontinued trial product	36 (12.6)	26 (9.2)	10 (7.0)	72 (10.1)
Withdrawal from trial - primary reason	8 (2.8)	10 (3.5)	8 (5.6)	26 (3.7)
Lost to follow-up	0	1 (0.4)	4 (2.8)	5 (0.7)
Withdrawal by subject	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (2.1)	13 (1.8)
Other	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.7)	8 (1.1)
Died	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.7)	8 (1.1)

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'primary reason': according to the end-of-trial form; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性（日本のみ：同意取得時点で 20 歳以上）。スクリーニングの 90 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.0%以上、9.5%以下（53 mmol/mol 以上、80.3 mmol/mol 以下）。スクリーニングの 90 日以上前からメトホルミン〔1500 mg 以上又は最大耐用量（被験者の診療録の記載に基づく）〕の単独使用、もしくはメトホルミン（同上）と SGLT2 阻害薬の併用（配合剤の使用も可）で 1 日用量が一定である。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。多発性内分泌腺腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍超の被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、選択基準に記載されている薬剤に加えて、糖尿病又は肥満に対する治療薬の投与を受けた被験者。〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は可とする〕。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者。無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設の閉鎖、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7 及び 14 mg）は、錠剤ごとに SNAC300 mg を含有している。経口セマグルチド錠（すべての用量）は、プラセボと外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に服用するように指導された。1 日 1 回投与の経口セマグルチド 14 mg は、統一された基礎治療薬であるメトホルミン又はメトホルミンと SGLT2 阻害薬の併用投与下で投与された。 経口セマグルチドのロット番号（有効期限）： • 3 mg：F2RC002（2017 年 7 月 13 日）、F2RC003（2017 年 7 月 14 日） • 7 mg：E2RC022（2017 年 10 月 21 日）、F2RC012（2018 年 2 月 24 日） • 14 mg：F2RC017（2018 年 3 月 7 日）、F2RC024（2018 年 7 月 1 日）、F2RC030（2018 年 8 月 29 日）
投与期間： 52 週間
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： **リラグルチド** リラグルチド 1.8 mg（Victoza®）は、6 mg/mL でプレフィルドペン型注入器に充填された 3 mL の注射液として提供された。リラグルチド 1.8 mg は、腹部、大腿又は上腕に皮下注射で 1 日 1 回投与すること。投与は食事に関係なく、毎日同じ時刻に行うことが望ましい。1 日 1 回投与のリラグルチド 1.8 mg は、統一された基礎治療薬であるメトホルミン又はメトホルミンと SGLT2 阻害薬の併用投与下で投与された。 リラグルチド 1.8 mg のロット番号（有効期限）：EP50701（2017 年 12 月 26 日）、EP53289（2019 年 2 月 11 日） **リラグルチドプラセボ** リラグルチドプラセボは、0 mg/mL でプレフィルドペン型注入器に充填された 3 mL の注射液として提供された。リラグルチドプラセボは、腹部、大腿又は上腕に皮下注射で 1 日 1 回投与すること。投与は食事に関係なく、毎日同じ時刻に行うことが望ましい。1 日 1 回投与のリラグルチドプラセボは、統一された基礎治療薬であるメトホルミン又はメトホルミンと SGLT2 阻害薬の併用投与下で投与された。 リラグルチドプラセボのロット番号（有効期限）：EP50847（2017 年 8 月 25 日）、FP50742（2018 年 3 月 15 日） **セマグルチドプラセボ** 1 日 1 回投与のセマグルチドプラセボ錠は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。セマグルチドプラセボ（経口）錠は、経口セマグルチド錠（すべての用量）と外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に服用するように指導された。セマグルチドプラセボは、統一された基礎治療薬であるメトホルミン又はメトホルミンと SGLT2 阻害薬の併用投与下で投与された。 セマグルチドプラセボ（経口投与）のロット番号（有効期限）：F2RC027（2018 年 8 月 11 日）、F2RC044（2018 年 11 月 28 日）、F2RC007（2018 年 2 月 4 日）、F2RC010（2018 年 2 月 4 日）
評価基準：**有効性** プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量。 検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから投与後 26 週までの変化量（kg）。 補足的セカンダリーエンドポイントは、血糖コントロールに関連したもの（空腹時血糖値、血糖自己測定、HbA1c の目標値及び複合エンドポイントを達成したかどうか、追加の糖尿病治療薬を開始するまでの時間）、体重に関連したもの〔体重変化率（%）、BMI、ウエスト周囲径、体重減少の目標値を達成したかどうか〕ならびに空腹時脂質であった。

評価基準：安全性
安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数。重大な又は血糖値確定症候性の低血糖の件数、バイタルサイン（収縮時血圧、拡張期血圧、脈拍数）、臨床検査パラメータ（アミラーゼ、リパーゼ）、抗セマグルチド抗体、心電図、身体所見及び眼の検査。

統計手法：

解析対象集団

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

治験実施計画書に適合した対象集団〔per protocol (PP) analysis set〕：いずれの選択基準にも違反せず、いずれの除外基準にも抵触せず、利用可能なベースライン HbA1c 測定値があり、治験薬の投与を受け、14 週以降でレスキュー治療薬の投与がない投与期間中に利用可能な HbA1c 測定値が 1 つ以上ある最大の解析対象集団のすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間

有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間：**レスキュー治療薬の投与を開始又は早期に治験薬の投与を中止した後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。
- **On-treatment 観察期間：**レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬を用いて治療を受けていた期間
- **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間：**レスキュー治療薬の投与開始後を除く、被験者が治験薬を用いて治療を受けていた期間

有効性エンドポイントに対しては、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出

症例数は、事前に規定した 5 つの検証的仮説うち 4 つを検証する検出力について（治療方針 estimand を用いて）、90%以上を確保するように設定した。

- HbA1c における経口セマグルチド 14 mg のプラセボに対する優越性
- HbA1c おける経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する非劣性（マージン 0.4%）
- 体重における経口セマグルチド 14 mg のプラセボに対する優越性
- 体重における経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する優越性

本試験では、HbA1c における経口セマグルチド 14 mg のリラグルチド 1.8 mg に対する優越性検定は設定しなかった。

症例数の算出は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）の結果に基づき、セマグルチド（皮下投与）第 2 相試験（NN9535-1821）の結果も参照した。計 690 例が 2:2:1 の割合で無作為割り付けされ

るよう計画され、経口セマグルチド 14 mg 群及びリラグルチド 1.8 mg 群のそれぞれに 276 例、ならびにプラセボ群に 138 例を割り付けた。

エンドポイント及び統計解析
検証的エンドポイント
プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（%）
主要解析では、プライマリーエンドポイントは、治療方針 estimand について FAS を対象として in-trial 観察期間のデータに基づき解析した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週のデータの欠測値を補完する pattern mixture モデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群、層別因子及び地域を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析された。事前に規定した 3 つの感度分析は、治療方針 estimand についての主要解析の結論の安定性を検証するために実施した。Pattern mixture モデルに基づいた 2 つの感度分析では、主要解析と異なる欠測データの仮定を用いた。主要解析の統計的推論を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するために、tipping point 解析を実施した。HbA1c の非劣性の結論の安定性を評価するために、治験実施計画書に適合した対象集団に基づいた補足的解析を用いた。
さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。副次的 estimand での主要解析は、欠損データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定データに関する混合モデル（MMRM）に基づいた。従属変数として、26 週までの予定された来院で収集されたベースライン後のすべての値を MMRM モデルに含めた。独立変数は、投与群、地域及び層別因子をカテゴリカルな固定効果、ベースライン HbA1c を共変量とし、いずれの変数も来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者からの測定値は独立と仮定し、無構造共分散行列を用いた。制限付き最尤法を用いた。仮想 estimand について、感度分析として tipping point 解析が事前に規定された。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）のベースラインから 26 週までの変化量
各 estimand について、検証的セカンダリーエンドポイントはプライマリーエンドポイントとして解析されるが、ベースラインの体重を共変量とした。

統計的検定方法及び仮説：治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価における検定の多重性に対し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に非劣性及び／又は優越性が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント
全般的に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 estimand について解析した。連続値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な手法で解析し、2 値のエンドポイントはロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡、抗体及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象の種類については、in-trial 観察期間を用いた。これらのエンドポイントには要約統計量を使用した。

被験者背景：
被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。

表 2：被験者背景及びベースライン特性（最大の解析対象集団）

	Oral sema 14 mg N (%)	Lira 1.8 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	285	284	142	711
Age group (years)				
N	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
18 <= to < 65	232 (81.4)	220 (77.5)	109 (76.8)	561 (78.9)
65 <= to < 75	48 (16.8)	56 (19.7)	27 (19.0)	131 (18.4)
75 <= to < 85	5 (1.8)	8 (2.8)	6 (4.2)	19 (2.7)
85 <=	0	0	0	0
Sex				
N	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
Female	138 (48.4)	135 (47.5)	68 (47.9)	341 (48.0)
Male	147 (51.6)	149 (52.5)	74 (52.1)	370 (52.0)
Race				
N	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
White	208 (73.0)	212 (74.6)	99 (69.7)	519 (73.0)
Black or African American	12 (4.2)	9 (3.2)	8 (5.6)	29 (4.1)
Asian	39 (13.7)	36 (12.7)	19 (13.4)	94 (13.2)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Other	3 (1.1)	8 (2.8)	3 (2.1)	14 (2.0)
NA*	23 (8.1)	17 (6.0)	12 (8.5)	52 (7.3)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m^2)				
N	285 (100)	284 (100)	142 (100)	711 (100)
Normal (90 <=)	205 (71.9)	200 (70.4)	94 (66.2)	499 (70.2)
Mild RI (60 <= to < 90)	78 (27.4)	81 (28.5)	48 (33.8)	207 (29.1)
Moderate RI (30 <= to < 60)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.6)
Severe RI (15 <= to < 30)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
End-stage renal disease (< 15)	0	0	0	0

	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Lira 1.8 mg Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age (years)	56 (10)	56 (10)	57 (10)	56 (10)
HbA1c (%)	8.0 (0.7)	8.0 (0.7)	7.9 (0.7)	8.0 (0.7)
HbA1c (mmol/mol)	64 (8)	64 (7)	63 (8)	64 (8)
Fasting plasma glucose (mmol/L)	9.27 (2.23)	9.30 (2.22)	9.25 (2.27)	9.28 (2.23)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	167.1 (40.2)	167.6 (40.0)	166.7 (40.9)	167.2 (40.2)
Duration of diabetes (years)	7.8 (5.7)	7.3 (5.3)	7.8 (5.5)	7.6 (5.5)
Body weight (kg)	92.9 (20.6)	95.5 (21.9)	93.2 (20.0)	94.0 (21.0)
Body mass index (kg/m^2)	32.5 (5.9)	33.4 (6.7)	32.9 (6.1)	33.0 (6.3)
Waist circumference (cm)	108.3 (14.3)	109.1 (15.1)	108.0 (13.6)	108.6 (14.4)

NA*: race is recorded as 'NA' for South Africa; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR: estimated glomerular filtration rate, N: number of subjects, RI: renal impairment, SD: standard deviation, %: proportion of subjects.

有効性の結果：

52週間の本試験では、メトホルミン単独療法又はメトホルミン+SGLT2阻害薬の併用療法で十分なコントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として、プラセボ及びリラグルチド1.8 mgと比較した経口セマグルチド14 mgの有効性を、2つのestimand（治療方針estimand及び仮想estimand）に基づき推定した。治療方針estimand（ITTの原則）は主要estimandであり、早期に治験薬を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含めたプラセボ及びリラグルチド1.8 mgと比較した経口セマグルチド14 mgの治療効果を反映した。仮想estimand（on-treatmentの原則）は、追加の糖尿病薬の効果を除き、治験薬の投与を継続した被験者における治療効果を反映している。検証的評価は治療方針estimandに基づき行った。

本試験では、メトホルミンの単独療法又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬の併用療法で十分なコントロール

が得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、血糖コントロール及び体重におけるプラセボ及びリラグルチド 1.8 mg と比較した経口セマグルチド 14 mg の有益な効果を示した。

血糖コントロール（主要目的）
血糖エンドポイントの結果は表 3 に提示し、結論は以下に要約する。

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）

- 治療方針 estimand に基づき、メトホルミンの単独療法又はメトホルミン+SGLT2 阻害薬の併用療法で十分なコントロールが得られていない患者において、HbA1c の低下におけるプラセボに対する経口セマグルチド 14 mg の優越性及びリラグルチド 1.8 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の非劣性が検証された。リラグルチド 1.8 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の優越性は検証されなかった。事前に規定した感度分析によりこれらの結論の安定性が支持された。

HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c に対する治療効果の推定値は、プラセボ及びリラグルチド 1.8 mg のどちらと比較しても経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった（2 つの estimand）。

26 週及び 52 週において、HbA1c におけるプラセボと比較した経口セマグルチド 14 mg の効果は、治療方針 estimand よりも仮想 estimand で大きかった。これは、仮想 estimand は被験者が治療を継続したと仮定して達成可能な治療効果を反映したものであり、さらに、プラセボ群でより頻繁に用いられるその他の追加の糖尿病薬の効果を排除しているためであった。リラグルチド 1.8 mg の効果は、26 週では治療方針 estimand よりも仮想 estimand でわずかに大きく、52 週では両方の estimand で同様であった。

血糖コントロールに関連した有効性のその他のエンドポイント（セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c におけるプラセボに対する経口セマグルチド 14 mg の優越性及びリラグルチド 1.8 mg に対する非劣性は、血糖コントロールに関連するセカンダリーエンドポイントの結果により支持された。
  - 26 週及び 52 週において、米国糖尿病学会（ADA）及び米国臨床内分泌学会（AACE）の HbA1c 治療目標値ならびに 2 つの複合エンドポイントを達成した被験者は、プラセボ群又はリラグルチド 1.8 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。目標達成に関するオッズは（26 週及び 52 週）、いずれもプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。AACE の HbA1c 治療目標値を達成するオッズ（52 週）、ならびに 1%以上の HbA1c の低下かつ 3%以上の体重減少の複合エンドポイントを達成するオッズ（26 週及び 52 週）については、リラグルチド 1.8 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
  - 26 週及び 52 週において、レスキュー治療薬を含む追加の糖尿病薬の投与を開始した被験者の割合は、経口セマグルチド 14 mg 群及びリラグルチド 1.8 mg 群と比較してプラセボ群で高かった。追加の糖尿病薬及びレスキュー治療薬の投与を開始するまでの時間は、どちらもプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に長かったが、経口セマグルチド 14 mg 群とリラグルチド 1.8 mg 群では同様であった。
  - 26 週及び 52 週において、空腹時血糖値の低下量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。52 週では、リラグルチド 1.8 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。
  - 26 週において、7 点血糖自己測定値の平均及び食後血糖増加量（自己測定に基づく）については、プラセボ群及びリラグルチド 1.8 mg 群のいずれと比較しても、経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に改善した。52 週において 7 点血糖自己測定値の平均は、プラセボ群及びリラグルチド 1.8 mg 群のいずれと比較しても、経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に改善した。

表3：血糖エンドポイントの結果ー最大の解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Lira 1.8 mg	Placebo
Number of subjects	285	284	142
HbA1c (%) - primary endpoint			
Baseline (mean (SD)) [1]	8.0 (0.7)	8.0 (0.7)	7.9 (0.7)
Treatment policy estimand [2]			
Change at week 26 (%-points)	-1.2	-1.1	-0.2
ETD (%-points [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg (non-inferiority)	-0.1 [-0.3 ; 0.0], p-value: <0.0001		
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg (superiority)	-0.1 [-0.3 ; 0.0], p-value: 0.0645		
Oral sema 14 mg - Placebo (superiority)	-1.1 [-1.2 ; -0.9], p-value: <0.0001		
Hypothetical estimand [2]			
Change at week 26 (%-points)	-1.3	-1.1	-0.1
ETD (%-points [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg (non-inferiority)	-0.2 [-0.3 ; -0.1], p-value: <0.0001		
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg (superiority)	-0.2 [-0.3 ; -0.1], p-value: 0.0056		
Oral sema 14 mg - Placebo (superiority)	-1.2 [-1.4 ; -1.0], p-value: <0.0001		
Treatment policy estimand [2]			
Change at week 52 (%-points)	-1.2	-0.9	-0.2
ETD (%-points [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0.3 [-0.5 ; -0.1], p-value: 0.0002		
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.0 [-1.2 ; -0.8], p-value: <0.0001		
Hypothetical estimand [2]			
Change at week 52 (%-points)	-1.2	-0.9	0.2
ETD (%-points [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0.3 [-0.4 ; -0.1], p-value: 0.0012		
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.4 [-1.6 ; -1.2], p-value: <0.0001		
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 52			
Subjects (%) achieving HbA1c <7% [1]	60.7	55.0	15.0
Estimated odds ratio [95% CI] [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.33 [0.93 ; 1.91], p-value: 0.1193		
Oral sema 14 mg / Placebo	11.36 [6.40 ; 20.19], p-value: <0.0001		
Subjects (%) achieving HbA1c =<6.5% [1]	43.3	32.7	3.8
Estimated odds ratio [95% CI] [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.63 [1.13 ; 2.33], p-value: 0.0084		
Oral sema 14 mg / Placebo	21.38 [8.36 ; 54.63], p-value: <0.0001		
Subjects (%) achieving HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and without body weight gain [1]	56.4	48.3	11.3
Estimated odds ratio [95% CI] [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.39 [0.98 ; 1.97], p-value: 0.0680		
Oral sema 14 mg / Placebo	12.58 [6.79 ; 23.28], p-value: <0.0001		
Subjects (%) achieving HbA1c reduction >=1%-point and weight loss >=3% [1]	43.6	28.6	6.8
Estimated odds ratio [95% CI] [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.94 [1.35 ; 2.78], p-value: 0.0003		
Oral sema 14 mg / Placebo	10.44 [5.08 ; 21.44], p-value: <0.0001		
Fasting plasma glucose (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	9.27 (2.23)	9.30 (2.22)	9.25 (2.27)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-1.88	-1.47	-0.70
ETD (mmol/L [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0.41 [-0.74 ; -0.08], p-value: 0.0136		
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.19 [-1.58 ; -0.79], p-value: <0.0001		
SMPG - mean 7-point profile (mmol/L)			

Baseline (mean (SD)) [1]	9.04 (2.11)	9.15 (2.09)	9.11 (2.23)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-2.1	-1.6	-1.0
ETD (mmol/L [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0.5 [-0.8 ; -0.2], p-value: 0.0008		
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.1 [-1.5 ; -0.8], p-value: <0.0001		
SMPG - mean post-prandial increment over all meals (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	2.1 (1.8)	2.1 (1.9)	2.2 (1.7)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-0.5	-0.5	-0.4
ETD (mmol/L [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0.0 [-0.3 ; 0.2], p-value: 0.9277		
Oral sema 14 mg - Placebo	-0.1 [-0.4 ; 0.2], p-value: 0.5636		
Additional anti-diabetic medication - treatment policy estimand			
Subjects initiating treatment (N (%))[1]	39 (13.7)	29 (10.2)	46 (32.4)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.17 [0.75; 1.80], p-value: 0.4915		
Oral sema 14 mg / Placebo	0.32 [0.21; 0.48], p-value: <0.0001		
Rescue medication - hypothetical estimand			
Subjects initiating treatment (N (%))[1]	20 (7.0)	18 (6.3)	43 (30.3)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.17 [0.62; 2.22], p-value: 0.6252		
Oral sema 14 mg / Placebo	0.15 [0.09; 0.26], p-value: <0.0001		

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; ETD: estimated treatment difference, N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio.

体重（副次的目的）

体重に関連したエンドポイントの結果は表 4 に提示し、結論は以下に要約する。

体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）（検証的セカンダリーエンドポイント）

- 治療方針 estimand に基づき、体重の減少におけるプラセボ及びリラグルチド 1.8 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の優越性が検証された。事前に規定した感度分析により本結論が支持された。

体重のベースラインから 52 週までの変化量（kg）（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 体重に対する治療効果は、プラセボ及びリラグルチド 1.8 mg のいずれと比較しても、経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に大きかった。

経口セマグルチド 14 mg とリラグルチド 1.8 mg による治療の結果として、体重減少が認められた。26 週及び 52 週において、プラセボ及びリラグルチド 1.8 mg と経口セマグルチド 14 mg との比較では、体重減少について 2 つの estimand で違いがみられたが、いずれの estimand においても、プラセボ及びリラグルチド 1.8 mg のいずれと比較しても、経口セマグルチド 14 mg で体重減少は統計的に有意に大きかった。

体重に関連したその他のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 体重減少率 5%以上又は 10%以上を達成した被験者の割合は、プラセボ群及びリラグルチド 1.8 mg 群のいずれと比較しても、経口セマグルチド 14 mg 群で高かった。体重減少率の目標を達成する両方のオッズは、プラセボ群及びリラグルチド 1.8 mg 群のいずれと比較しても、経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった（26 週及び 52 週）。
- 26 週及び 52 週において、体重変化率（%）ならびに BMI 及びウエスト周囲径は、プラセボ群及びリラグルチド 1.8 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に減少した。

表 4：体重に関連したエンドポイントの結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Lira 1.8 mg	Placebo

Number of subjects	285	284	142
Body weight (kg) - secondary endpoint			
Baseline (mean (SD)) [1]	92.9 (20.6)	95.5 (21.9)	93.2 (20.0)
Treatment policy estimand [2]			
Change at week 26 (kg)	-4.4	-3.1	-0.5
ETD (kg [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1.2 [-1.9 ; -0.6], p-value: 0.0003		
Oral sema 14 mg - Placebo	-3.8 [-4.7 ; -3.0], p-value: <0.0001		
Hypothetical estimand [2]			
Change at week 26 (kg)	-4.7	-3.2	-0.7
ETD (kg [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1.5 [-2.2 ; -0.9], p-value: <0.0001		
Oral sema 14 mg - Placebo	-4.0 [-4.8 ; -3.2], p-value: <0.0001		
Treatment policy estimand [2]			
Change at week 52 (kg)	-4.3	-3.0	-1.0
ETD (kg [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1.3 [-2.1 ; -0.5], p-value: 0.0019		
Oral sema 14 mg - Placebo	-3.3 [-4.3 ; -2.4], p-value: <0.0001		
Hypothetical estimand [2]			
Change at week 52 (kg)	-5.0	-3.1	-1.2
ETD (kg [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1.8 [-2.6 ; -1.0], p-value: <0.0001		
Oral sema 14 mg - Placebo	-3.8 [-4.8 ; -2.7], p-value: <0.0001		
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 52			
Subjects (%) achieving body weight reduction >=5% [1]	44.7	24.5	12.0
Estimated odds ratio [95% CI] [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	2.38 [1.65 ; 3.43], p-value: <0.0001		
Oral sema 14 mg / Placebo	5.64 [3.17 ; 10.02], p-value: <0.0001		
Subjects (%) achieving body weight reduction >=10% [1]	16.4	7.4	3.0
Estimated odds ratio [95% CI] [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	2.31 [1.33 ; 4.01], p-value: 0.0028		
Oral sema 14 mg / Placebo	5.74 [2.14 ; 15.36], p-value: 0.0005		
Body weight (% change)			
Baseline (mean (SD)) [1]	92.9 (20.6)	95.5 (21.9)	93.2 (20.0)
Change at week 52 (%) [2]	-4.8	-3.2	-0.9
ETD (kg) [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1.6 [-2.5 ; -0.7], p-value: 0.0004		
Oral sema 14 mg - Placebo	-3.9 [-5.0 ; -2.8], p-value: <0.0001		
Body mass index (kg/m^2)			
Baseline (mean (SD)) [1]	32.5 (5.9)	33.4 (6.7)	32.9 (6.1)
Change at week 52 (kg/m^2) [2]	-1.6	-1.1	-0.3
ETD (kg/m^2 [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0.5 [-0.8 ; -0.2], p-value: 0.0006		
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.2 [-1.6 ; -0.9], p-value: <0.0001		
Waist circumference (cm)			
Baseline (mean (SD)) [1]	108.3 (14.3)	109.1 (15.1)	108.0 (13.6)
Change at week 52 (cm) [2]	-4.3	-2.6	-1.7
ETD (cm [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1.7 [-2.6 ; -0.8], p-value: 0.0002		
Oral sema 14 mg - Placebo	-2.7 [-3.8 ; -1.5], p-value: <0.0001		

[1]: observed values; [2]: estimated values; ETD: estimated treatment difference, %: proportion of subjects.

有効性のその他の補足的セカンダリーエンドポイント
有効性のその他の補足的エンドポイントの結果は表 5 に提示し、結論は以下に要約する。

- **空腹時脂質：**総コレステロール、VLDL コレステロール及びトリグリセリド（26 週及び 52 週）、ならびに LDL コレステロール（52 週における）は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意な改善がみられた。26 週及び 52 週において、空腹時脂質プロファイルは、経口セマグルチド 14 mg 群とリラグルチド 1.8 mg 群でおおむね同様であった。

表 5：空腹時血中脂質に関連した結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Lira 1.8 mg	Placebo
Number of subjects	285	284	142
Other endpoints - treatment policy estimand			
Fasting blood lipids			
Total cholesterol (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	4.54 (25.2)	4.52 (24.7)	4.61 (23.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.98	0.98	1.02
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.00 [0.97 ; 1.03], p-value: 0.9778		
Oral sema 14 mg / Placebo	0.96 [0.92 ; 0.99], p-value: 0.0162		
LDL-cholesterol (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	2.41 (39.1)	2.37 (45.7)	2.43 (45.4)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.99	1.00	1.06
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	0.99 [0.95 ; 1.05], p-value: 0.8413		
Oral sema 14 mg / Placebo	0.94 [0.88 ; 1.00], p-value: 0.0430		
VLDL-cholesterol (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	0.81 (51.9)	0.83 (49.8)	0.78 (47.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.88	0.90	0.97
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	0.97 [0.91 ; 1.03], p-value: 0.2917		
Oral sema 14 mg / Placebo	0.90 [0.84 ; 0.97], p-value: 0.0087		
HDL-cholesterol (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	1.14 (25.8)	1.14 (22.4)	1.19 (25.9)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.02	1.00	1.01
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.02 [1.00 ; 1.04], p-value: 0.0779		
Oral sema 14 mg / Placebo	1.01 [0.99 ; 1.04], p-value: 0.3500		
Triglycerides (mmol/L)			
Baseline (mean (SD)) [1]	1.85 (58.1)	1.86 (54.4)	1.79 (54.3)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.87	0.90	0.96
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	0.96 [0.90 ; 1.03], p-value: 0.2379		
Oral sema 14 mg / Placebo	0.90 [0.83 ; 0.98], p-value: 0.0137		

[1]: observed values; [2]: estimated values.

患者報告アウトカム

- 26 週及び 52 週において、DTSQ に基づく総治療満足度スコア、ならびに質問 3（血糖値が望ましくないほど低いと感じたこと）（26 週及び 52 週）及び質問 5（治療法の融通性）（52 週）を除くすべての項目について、プラセボ群と比較してセマグルチド 14 mg で統計的に有意な改善がみられた。経口セマグルチド 14 mg 群とリラグルチド 1.8 mg 群との間に統計的有意差はみられなかった。

安全性の結果：
本 52 週試験では、2 型糖尿病患者における経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与は、リラグルチド 1.8 mg 及びプラセボと比較して安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。安全性及び忍容性のプ

ロファイルは、その他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
安全性の評価には、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断まで長い潜伏期間があった可能性のある事象の種類については、in-trial 観察期間を用いた。

安全性で注目すべき領域を含む有害事象

有害事象（事前に規定した安全性で注目すべき領域を含む）の要約は表 6 に提示する。

- 有害事象を発現した被験者の割合は、リラグルチド 1.8 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群でわずかに高く、プラセボ群は最も低かった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の事象はほとんどなかった。
- 重篤な有害事象を報告した被験者の割合は、経口セマグルチド 14 mg 群とプラセボ群で同様であり、リラグルチド 1.8 mg 群で低かった。様々な基本語及び器官別大分類の事象が報告され、特定の事象が多く報告されることはなかった。
- 試験期間中に 8 例の死亡が報告され、そのすべてが治験責任医師より治験薬との因果関係が「なし」と判定された。経口セマグルチド 14 mg 群の死亡例は、術後創感染、肺腺癌及び心筋梗塞によるものであった。
- 有害事象のため治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、リラグルチド 1.8 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群でわずかに高く、いずれの群もプラセボ群と比較して高かった。この差は主に胃腸障害の有害事象によるものだった。
- 胃腸障害の有害事象を報告した被験者は、リラグルチド 1.8 mg 群又はプラセボ群よりも経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。この差は、悪心、下痢、嘔吐、便秘及び腹痛の発現が多かったことによるものであった。最も高頻度で発現した胃腸障害の有害事象は悪心であり、発現した被験者の割合は、リラグルチド 1.8 mg 群（18.0%）と比較して経口セマグルチド 14 mg 群（19.6%）でわずかに高く、プラセボ群（3.5%）で最も低かった。悪心のほとんどは軽度又は中等度であった。
- イベント判定委員会により心血管系事象と確定された有害事象を報告した被験者の割合は低く、3 つの投与群間で同程度であった。
- 経口セマグルチド 14 mg 群及びリラグルチド 1.8 mg 群において、イベント判定委員会により悪性新生物と判定された被験者はわずかであり、被験者数は同程度であった。プラセボ群ではいなかった。器官別大分類において特定の事象が多く認められることはなかった。
- 試験期間中に報告された糖尿病網膜症に関連する有害事象は少なく、発現した被験者の割合は、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群と比較して、経口セマグルチド 14 mg 群でわずかに高かった。すべての事象は非重篤で、1 例を除き治療は不要であった。
- 稀な事象を報告した被験者の割合は、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群と比較して、経口セマグルチド 1.4 mg 群でわずかに高かった。稀な事象は個別に評価し、安全性の懸念は認められなかった。
- その他の安全性で注目すべき領域については投与群間で違いはみられなかった。

表 6：安全性で注目すべき領域を含む有害事象－安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg N (%)	Lira 1.8 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	285	284	142
Exposure time (years) - OT	281	285	143
Observation time (years) - IT	307	304	150
Overview of adverse events			
Total number of events - OT	229 (80.4)	211 (74.3)	95 (66.9)
Serious adverse events - OT	31 (10.9)	22 (7.7)	15 (10.6)
Non-serious adverse events - OT	227 (79.6)	208 (73.2)	91 (64.1)
Severe - OT	23 (8.1)	22 (7.7)	7 (4.9)

Probable related to Oral sema/Placebo [1] - OT	48 (16.8)	45 (15.8)	8 (5.6)
Probable related to Lira/Placebo [1] - OT	48 (16.8)	54 (19.0)	8 (5.6)
Fatal - IT	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.7)
Drug withdrawn - OT	31 (10.9)	26 (9.2)	5 (3.5)
Safety focus areas [2]			
Gastrointestinal disorders - OT	125 (43.9)	97 (34.2)	34 (23.9)
Renal disorders - OT	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Hepatic disorders - OT	9 (3.2)	15 (5.3)	3 (2.1)
Gallbladder-related disorders - OT	5 (1.8)	5 (1.8)	1 (0.7)
Pancreatitis - OT	0	1 (0.4)	1 (0.7)
Cardiovascular disorders - IT	18 (6.3)	17 (6.0)	6 (4.2)
Neoplasms - IT	22 (7.7)	22 (7.7)	4 (2.8)
Malignant neoplasms - IT	5 (1.8)	4 (1.4)	0
Diabetic retinopathy [3] - IT	8 (2.8)	4 (1.4)	2 (1.4)
Lactic acidosis - OT	0	0	0
Immunogenicity - OT	5 (1.8)	12 (4.2)	3 (2.1)
Rare events - IT	14 (4.9)	10 (3.5)	1 (0.7)
Overdose - OT	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)
Medication errors - OT	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)
Abuse and misuse – OT	0	0	0
Susp. trans. of infectious agent – OT	0	0	0

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events; [3]: diabetic retinopathy and related complications
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial; Susp. trans.: suspected transmission.

低血糖

重大な又は血糖値確定症候性低血糖を報告した被験者の割合は、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群では低かった（表 7）。投与群間を通じて、重大な低血糖の報告（ADA の定義による）はなかった。

表 7：低血糖ー安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg N (%)	Lira 1.8 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	285	284	142
Exposure time (years)	281	285	143
Severe or BG-confirmed symptomatic [1]	2 (0.7)	7 (2.5)	3 (2.1)
ADA classification [1]	27 (9.5)	39 (13.7)	8 (5.6)
Severe	0	0	0

[1]: observed values; BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode; ADA: American Diabetes Association.

臨床検査項目

アミラーゼ及びリパーゼについて、経口セマグルチド 14 mg 群及びリラグルチド 1.8 mg 群で同様に増加したが、プラセボ群では一定であった（表 8）。52 週では、アミラーゼ及びリパーゼの増加はプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかったが、経口セマグルチド 14 mg 群とリラグルチド 1.8 mg 群との間では統計的有意差はみられなかった。

表 8：アミラーゼ及びリパーゼー安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Lira 1.8 mg	Placebo
Amylase (U/L) – OT			
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	50 (47.0)	48 (45.1)	51 (49.0)

Ratio to baseline at week 52 [2]	1.14	1.09	0.99
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.04 [1.00; 1.09], p-value: 0.640		
Oral sema 14 mg / Placebo	1.15 [1.09; 1.22], p-value: <0.0001		
Lipase (U/L) - OT			
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	36 (70.8)	34 (67.0)	33 (67.0)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.30	1.30	0.94
Estimated treatment ratio at week 52 [2]			
Oral sema 14 mg / Lira 1.8 mg	1.00 [0.92; 1.08], p-value: 0.9587		
Oral sema 14 mg / Placebo	1.38 [1.25; 1.53], p-value: <0.0001		

[1]: observed values; [2] estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment, strata, and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.

その他の臨床検査パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

バイタルサイン

52 週において、収縮期血圧及び拡張期血圧は、経口セマグルチド 14 mg 群とリラグルチド 1.8 mg 群で同様に低下した。血圧の低下は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった（表 9）。

52 週では、脈拍数は経口セマグルチド 14 mg 群とリラグルチド 1.8 mg 群で同程度に増加したが、プラセボ群では変化はなかった。52 週では、経口セマグルチド 14 mg 群とその他の 2 つの投与群それぞれと間に、脈拍数について統計的有意差はなかった。

表 9：血圧及び脈拍数－安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Lira 1.8 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - OT			
Baseline (Mean (SD)) [1]	132 (13)	132 (14)	132 (13)
Change at week 52 [2]	-3	-3	-0
ETD (mmHg [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0 [-3 ; 2], p value: 0.6350		
Oral sema 14 mg - Placebo	-3 [-6 ; -1], p value: 0.0146		
Diastolic blood pressure (mmHg) - OT			
Baseline (Mean (SD)) [1]	80 (8)	80 (9)	80 (9)
Change at week 52 [2]	-1	-1	1
ETD (mmHg [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-0 [-1 ; 1], p-value: 0.9314		
Oral sema 14 mg - Placebo	-2 [-3 ; -0], p-value: 0.0178		
Pulse rate (beats/min) - OT			
Baseline (Mean (SD)) [1]	74 (10)	75 (10)	74 (11)
Change at week 52 [2]	2	3	0
ETD (beats/min [95% CI])			
Oral sema 14 mg - Lira 1.8 mg	-1 [-3 ; 0], p-value: 0.0649		
Oral sema 14 mg - Placebo	2 [-0 ; 3], p-value: 0.0624		

[1]: observed values; [2] estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment, strata, and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix; ETD: estimated treatment difference.

抗セマグルチド抗体

ベースライン後に抗セマグルチド抗体陽性であった被験者はいなかった。

心電図、眼の検査及び身体所見 心電図の結果には経口セマグルチド 14 mg 群、リラグルチド 1.8 mg 群及びプラセボ群間で差はみられなかった。目の検査において、「異常、臨床的に問題あり」であった被験者及び「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）がみられた被験者の割合は低く、投与群間で違いはなかった。身体所見が、「異常、臨床的に問題あり」であった被験者及び「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）がみられた被験者の割合は低く、投与群間で違いはなかった。
全体の結論： 実薬及びプラセボ対照の本試験では、試験への組入れ時にメトホルミンの単独療法又はメトホルミン+SGLT2阻害薬の併用療法を受けている2型糖尿病患者を対象として、26週における血糖コントロールの改善について、プラセボに対する経口セマグルチド14 mgの優越性及びリラグルチド1.8 mgに対する非劣性が検証された。26週における体重減少について、プラセボ及びリラグルチド1.8 mgに対する経口セマグルチド14 mgの優越性が検証された。 52 週間の本試験では、経口セマグルチド 14 mg の投与において安全性に問題は認められず、忍容性は良好であり、本試験の結果は良好なベネフィット／リスクプロファイルを支持するものであった。経口セマグルチド 14 mg の安全性及び忍容性のプロファイルは、その他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.29.2 有害事象（全集団）

表2.7.6.29.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	285				284				142			
Exposure time (years)	281				285				143			
Events	229	(80.4)	973	347	211	(74.3)	927	325	95	(66.9)	300	210
胃腸障害	125	(43.9)	312	111	97	(34.2)	238	83	34	(23.9)	49	34
悪心	56	(19.6)	70	25	51	(18.0)	67	23	5	(3.5)	5	3
下痢	43	(15.1)	59	21	31	(10.9)	42	15	11	(7.7)	11	8
嘔吐	25	(8.8)	29	10	13	(4.6)	24	8	3	(2.1)	3	2
便秘	22	(7.7)	23	8	11	(3.9)	12	4	4	(2.8)	4	3
消化不良	16	(5.6)	26	9	12	(4.2)	13	5	0			
腹痛	16	(5.6)	16	6	6	(2.1)	6	2	3	(2.1)	3	2
胃食道逆流性疾患	10	(3.5)	10	4	6	(2.1)	8	3	3	(2.1)	3	2
腹部不快感	8	(2.8)	8	3	4	(1.4)	4	1	0			
鼓腸	7	(2.5)	9	3	4	(1.4)	5	2	2	(1.4)	2	1
歯痛	7	(2.5)	7	2	2	(0.7)	2	1	3	(2.1)	4	3
おくび	6	(2.1)	8	3	3	(1.1)	4	1	0			
胃炎	6	(2.1)	6	2	1	(0.4)	1	0	0			
上腹部痛	6	(2.1)	7	2	5	(1.8)	5	2	3	(2.1)	3	2
腹部膨満	6	(2.1)	6	2	10	(3.5)	11	4	1	(0.7)	1	1
裂孔ヘルニア	4	(1.4)	4	1	1	(0.4)	1	0	0			
憩室	3	(1.1)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			
大腸ポリープ	3	(1.1)	3	1	0				0			
下腹部痛	2	(0.7)	2	1	0				0			
過敏性腸症候群	2	(0.7)	2	1	0				0			
痔核	2	(0.7)	3	1	3	(1.1)	3	1	2	(1.4)	2	1
レッチング	1	(0.4)	1	0	0				0			
胃酸過多	1	(0.4)	1	0	0				0			
腰ヘルニア	1	(0.4)	1	0	0				0			
歯の脱落	1	(0.4)	1	0	0				0			
十二指腸潰瘍	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
小腸炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
食道炎	1	(0.4)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腸憩室	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
腹部ヘルニア	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
裂肛	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
バレット食道	0			1 (0.4)	1	0	0		
異常便	0			1 (0.4)	1	0	0		
胃ポリープ	0			1 (0.4)	1	0	0		
胃障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
胃潰瘍	0			2 (0.7)	2	1	0		
急性膵炎	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
血便排泄	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
口唇腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
口内乾燥	0			2 (0.7)	2	1	0		
歯周病	0			1 (0.4)	1	0	0		
歯肉痛	0			0			1 (0.7)	1	1
消化管メラノーシス	0			1 (0.4)	1	0	0		
消化管運動障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
食中毒	0			0			1 (0.7)	1	1
舌腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
大腸炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
腸閉塞	0			0			1 (0.7)	1	1
直腸出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
排便回数減少	0			1 (0.4)	1	0	0		
変色便	0			0			1 (0.7)	1	1
慢性胃炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
肛門周囲痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
肛門出血	0			1 (0.4)	2	1	0		
膵臓障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
齲歯	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
感染症および寄生虫症	114 (40.0)	197	70	110 (38.7)	202	71	42 (29.6)	63	44
上咽頭炎	41 (14.4)	60	21	37 (13.0)	59	21	15 (10.6)	18	13
上気道感染	14 (4.9)	15	5	12 (4.2)	12	4	5 (3.5)	6	4
尿路感染	14 (4.9)	21	7	11 (3.9)	13	5	4 (2.8)	4	3

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
インフルエンザ	12 (4.2)	12	4	13 (4.6)	14	5	4 (2.8)	4	3
気管支炎	8 (2.8)	8	3	12 (4.2)	13	5	1 (0.7)	1	1
ウイルス性気道感染	6 (2.1)	7	2	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
胃腸炎	5 (1.8)	6	2	5 (1.8)	15	5	1 (0.7)	1	1
咽頭炎	5 (1.8)	5	2	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
副鼻腔炎	5 (1.8)	5	2	7 (2.5)	7	2	1 (0.7)	1	1
ウイルス感染	3 (1.1)	4	1	4 (1.4)	5	2	4 (2.8)	4	3
歯感染	3 (1.1)	3	1	0			0		
帯状疱疹	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
肺炎	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	3	1	0		
膀胱炎	3 (1.1)	4	1	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
ヘリコバクター感染	2 (0.7)	2	1	0			0		
ロタウイルス感染	2 (0.7)	2	1	3 (1.1)	3	1	0		
外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	2	1	0			0		
丹毒	2 (0.7)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		
鼻炎	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
蜂巣炎	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
扁桃炎	2 (0.7)	2	1	0			1 (0.7)	1	1
せつ	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
下気道感染	1 (0.4)	2	1	0			0		
外陰部膿瘍	1 (0.4)	1	0	0			0		
外耳炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	1	0	0			0		
結膜炎	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	3 (2.1)	3	2
股部白癬	1 (0.4)	1	0	0			0		
歯髄炎	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
歯肉炎	1 (0.4)	1	0	5 (1.8)	6	2	0		
歯膿瘍	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
術後創感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
消化管感染	1 (0.4)	2	1	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
精巣上体炎	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
中耳炎	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
糖尿病性足感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
敗血症	1 (0.4)	3	1	0			0		
皮膚カンジダ	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
百日咳	1 (0.4)	1	0	0			0		
腟感染	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
ウイルス性角膜炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
ウイルス性耳感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
カンジダ感染	0			1 (0.4)	3	1	0		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
サルモネラ症	0			1 (0.4)	1	0	0		
ブドウ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
ヘルペスウイルス感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
ロタウイルス胃腸炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
急性副鼻腔炎	0			3 (1.1)	5	2	0		
憩室炎	0			3 (1.1)	3	1	0		
口腔ヘルペス	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
細菌性腟症	0			0			1 (0.7)	1	1
歯周炎	0			2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
精巣炎	0			0			1 (0.7)	1	1
唾液腺炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
体部白癬	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
単純ヘルペス	0			0			1 (0.7)	1	1
爪の皮膚糸状菌症	0			0			1 (0.7)	1	1
麦粒腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
皮下組織膿瘍	0			0			1 (0.7)	1	1
皮膚真菌感染	0			3 (1.1)	3	1	0		
慢性副鼻腔炎	0			0			1 (0.7)	1	1
無症候性細菌尿	0			0			1 (0.7)	1	1
神経系障害	50 (17.5)	60	21	32 (11.3)	46	16	19 (13.4)	29	20
頭痛	27 (9.5)	33	12	17 (6.0)	24	8	9 (6.3)	13	9
浮動性めまい	7 (2.5)	7	2	8 (2.8)	9	3	0		
糖尿病性ニューロパチー	4 (1.4)	4	1	0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
坐骨神経痛	3 (1.1)	3	1	0			3 (2.1)	4	3
感覚鈍麻	2 (0.7)	2	1	0			0		
手根管症候群	2 (0.7)	2	1	0			0		
味覚異常	2 (0.7)	2	1	0			0		
運動失調	1 (0.4)	1	0	0			0		
虚血性脳小血管疾患	1 (0.4)	1	0	0			0		
頚腕症候群	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
錯感覚	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
失神	1 (0.4)	1	0	0			0		
多発ニューロパチー	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
脳梗塞	1 (0.4)	1	0	0			0		
下肢静止不能症候群	0			1 (0.4)	1	0	0		
顔面不全麻痺	0			0			1 (0.7)	1	1
虚血性脳卒中	0			0			1 (0.7)	1	1
緊張性頭痛	0			0			1 (0.7)	1	1
頚髄神経根障害	0			0			1 (0.7)	1	1
三叉神経痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
失語症	0			0			1 (0.7)	1	1
小脳症候群	0			0			1 (0.7)	1	1
神経根痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
大脳萎縮	0			1 (0.4)	1	0	0		
認知障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
脳血管障害	0			0			1 (0.7)	1	1
不全片麻痺	0			0			1 (0.7)	1	1
平衡障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
片麻痺性片頭痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
末梢性ニューロパチー	0			0			1 (0.7)	1	1
肋間神経痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋骨格系および結合組織障害	47 (16.5)	69	25	47 (16.5)	75	26	19 (13.4)	23	16
背部痛	11 (3.9)	13	5	18 (6.3)	20	7	5 (3.5)	6	4
関節痛	6 (2.1)	6	2	4 (1.4)	10	4	5 (3.5)	8	6
四肢痛	5 (1.8)	5	2	4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
筋骨格痛	4 (1.4)	4	1	7 (2.5)	9	3	1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腱炎	4 (1.4)	4	1	0			0		
腰部脊柱管狭窄症	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
変形性脊椎症	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
滑液包炎	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
関節炎	2 (0.7)	2	1	0			0		
筋肉痛	2 (0.7)	2	1	5 (1.8)	5	2	1 (0.7)	1	1
頚部痛	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
脊椎痛	2 (0.7)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
椎間板突出	2 (0.7)	2	1	0			0		
変形性関節症	2 (0.7)	3	1	3 (1.1)	4	1	0		
顎関節症候群	1 (0.4)	1	0	0			0		
関節可動域低下	1 (0.4)	1	0	0			0		
関節腫脹	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
関節周囲炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
筋膜炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	1	0	0			0		
骨炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
骨端症	1 (0.4)	1	0	0			0		
脊椎不安定	1 (0.4)	1	0	0			0		
側腹部痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
足底筋膜炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
腱障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
腱鞘炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
靭帯炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
ミオパチー	0			0			1 (0.7)	1	1
関節滲出液	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋骨格硬直	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋痙縮	0			4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
四肢非対称	0			1 (0.4)	1	0	0		
脊椎障害	0			1 (0.4)	3	1	0		
弾発指	0			0			1 (0.7)	1	1
椎間板障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
椎間板変性症	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
代謝および栄養障害	33 (11.6)	35	12	38 (13.4)	45	16	14 (9.9)	20	14
食欲減退	16 (5.6)	17	6	20 (7.0)	23	8	0		
高脂血症	4 (1.4)	4	1	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
ビタミンＤ欠乏	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	3	1	0		
高血糖	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	3	2
悪液質	2 (0.7)	2	1	0			0		
高カルシウム血症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
高尿酸血症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
脂質異常症	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
低カリウム血症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
電解質失調	1 (0.4)	1	0	0			0		
ビタミンＢ１２欠乏	0			1 (0.4)	1	0	0		
高アミラーゼ血症	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	2	1
高カリウム血症	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
高コレステロール血症	0			3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
高リパーゼ血症	0			2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	4	3
食欲亢進	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
脱水	0			0			1 (0.7)	1	1
痛風	0			0			1 (0.7)	2	1
糖尿病	0			0			1 (0.7)	1	1
糖尿病性代謝代償不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
臨床検査	32 (11.2)	43	15	34 (12.0)	46	16	23 (16.2)	36	25
リパーゼ増加	11 (3.9)	13	5	10 (3.5)	12	4	2 (1.4)	2	1
アミラーゼ増加	5 (1.8)	5	2	2 (0.7)	2	1	0		
体重減少	5 (1.8)	5	2	2 (0.7)	2	1	0		
膵酵素増加	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
体温上昇	2 (0.7)	2	1	0			0		
ＱＲＳ軸異常	1 (0.4)	1	0	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	1	0	0			5 (3.5)	5	3
関節鏡検査	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血圧上昇	1 (0.4)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
血圧低下	1 (0.4)	1	0	0			0		
血中カリウム増加	1 (0.4)	1	0	0			0		
血中カルシトニン増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
検査	1 (0.4)	1	0	0			0		
心筋虚血の心電図所見	1 (0.4)	1	0	0			0		
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.4)	1	0	0			0		
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0			0			1 (0.7)	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	2	1
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (0.4)	1	0	0		
肝機能検査値上昇	0			2 (0.7)	2	1	0		
肝酵素上昇	0			1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
血液学的検査異常	0			0			1 (0.7)	1	1
血中クレアチニン減少	0			2 (0.7)	2	1	0		
血中トリグリセリド増加	0			0			1 (0.7)	1	1
血中ビリルビン増加	0			2 (0.7)	2	1	0		
血中ブドウ糖増加	0			2 (0.7)	2	1	9 (6.3)	10	7
好中球数増加	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
糸球体濾過率減少	0			1 (0.4)	1	0	0		
心電図ＰＱ間隔延長	0			0			1 (0.7)	1	1
心電図Ｔ波振幅減少	0			1 (0.4)	1	0	0		
心拍数増加	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
体重増加	0			1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
超低比重リポ蛋白増加	0			0			1 (0.7)	1	1
尿中血陽性	0			1 (0.4)	1	0	0		
白血球数増加	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
平均赤血球ヘモグロビン増加	0			1 (0.4)	1	0	0		
便潜血陽性	0			0			1 (0.7)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (9.5)	35	12	17 (6.0)	22	8	10 (7.0)	13	9
口腔咽頭痛	8 (2.8)	8	3	1 (0.4)	1	0	3 (2.1)	3	2
咳嗽	7 (2.5)	7	2	5 (1.8)	5	2	2 (1.4)	2	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼻漏	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
しゃっくり	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
呼吸困難	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	2	1	0		
鼻出血	2 (0.7)	4	1	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
副鼻腔うっ血	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
気管支拡張症	1 (0.4)	1	0	0			0		
上気道うっ血	1 (0.4)	2	1	0			0		
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
喘息	1 (0.4)	1	0	0			0		
喘鳴	1 (0.4)	1	0	0			0		
カタル	0			1 (0.4)	2	1	1 (0.7)	1	1
咽喉絞扼感	0			0			1 (0.7)	2	1
気道の炎症	0			0			1 (0.7)	1	1
呼吸障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
上気道の炎症	0			0			1 (0.7)	1	1
発声障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
喀血	0			0			1 (0.7)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	22 (7.7)	24	9	19 (6.7)	23	8	6 (4.2)	7	5
裂傷	3 (1.1)	3	1	0			0		
転倒	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
眼外傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
筋断裂	1 (0.4)	1	0	0			0		
偶発的過量投与	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
交通事故	1 (0.4)	1	0	0			0		
挫傷	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
四肢損傷	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	3	1	0		
耳内異物	1 (0.4)	1	0	0			0		
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	1	0	0			0		
節足動物刺傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
節足動物咬傷	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
足関節部骨折	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
肉離れ	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
熱中症	1 (0.4)	1	0	0			0		
脳振盪	1 (0.4)	1	0	0			0		
背部損傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
白内障手術合併症	1 (0.4)	1	0	0			0		
半月板損傷	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
皮下血腫	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
靭帯捻挫	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
関節損傷	0			1 (0.4)	1	0	0		
硬膜下血腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
刺創	0			1 (0.4)	1	0	0		
歯牙破折	0			1 (0.4)	1	0	0		
手骨折	0			0			1 (0.7)	1	1
処置による疼痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
処置後炎症	0			1 (0.4)	1	0	0		
爪損傷	0			0			1 (0.7)	1	1
咬刺傷	0			1 (0.4)	1	0	0		
脛骨骨折	0			1 (0.4)	1	0	0		
腱断裂	0			1 (0.4)	1	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (7.4)	24	9	39 (13.7)	51	18	5 (3.5)	5	3
疲労	7 (2.5)	7	2	5 (1.8)	5	2	1 (0.7)	1	1
発熱	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
倦怠感	2 (0.7)	2	1	5 (1.8)	7	2	1 (0.7)	1	1
非心臓性胸痛	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
無力症	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	6	2	0		
疼痛	2 (0.7)	4	1	2 (0.7)	2	1	0		
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	2	1	0		
口渇	1 (0.4)	1	0	0			0		
早期満腹	1 (0.4)	1	0	4 (1.4)	4	1	0		
注射部位反応	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	3	1	0		
胸痛	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
胸部不快感	0			3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
血管穿刺部位出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
限局性浮腫	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
死亡	0				1	(0.4)	1	0	0			
先行疾患の改善	0				1	(0.4)	1	0	0			
注射部位そう痒感	0				1	(0.4)	1	0	0			
注射部位過敏反応	0				1	(0.4)	1	0	0			
注射部位内出血	0				1	(0.4)	1	0	0			
注射部位発疹	0				1	(0.4)	1	0	0			
注射部位変色	0				1	(0.4)	1	0	0			
歩行障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
末梢腫脹	0				3	(1.1)	3	1	0			
薬物不耐性	0				1	(0.4)	2	1	0			
腋窩痛	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼障害	21	(7.4)	30	11	21	(7.4)	28	10	10	(7.0)	13	9
糖尿病網膜症	7	(2.5)	7	2	3	(1.1)	3	1	2	(1.4)	2	1
白内障	6	(2.1)	6	2	7	(2.5)	7	2	3	(2.1)	3	2
遠視	3	(1.1)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			
近視	3	(1.1)	3	1	2	(0.7)	2	1	0			
乱視	3	(1.1)	3	1	2	(0.7)	2	1	0			
老視	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
角膜炎	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	2	1
眼痛	1	(0.4)	1	0	0				0			
眼瞼皮膚弛緩症	1	(0.4)	1	0	0				0			
弱視	1	(0.4)	1	0	0				0			
糖尿病性白内障	1	(0.4)	1	0	0				0			
緑内障	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
アレルギー性結膜炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
開放隅角緑内障	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼乾燥	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
眼筋麻痺	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼精疲労	0				0				1	(0.7)	1	1
眼静脈血栓症	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼瞼湿疹	0				0				1	(0.7)	1	1
高眼圧症	0				1	(0.4)	1	0	0			
硝子体浮遊物	0				0				1	(0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
糖尿病性網膜浮腫	0				2	(0.7)	2	1	0			
動脈硬化性網膜症	0				0				1	(0.7)	1	1
霧視	0				2	(0.7)	2	1	0			
霰粒腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
心臓障害	18	(6.3)	23	8	19	(6.7)	22	8	3	(2.1)	3	2
頻脈	4	(1.4)	4	1	2	(0.7)	2	1	0			
心筋梗塞	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
心室性期外収縮	2	(0.7)	2	1	3	(1.1)	3	1	0			
心房細動	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
動悸	2	(0.7)	2	1	2	(0.7)	2	1	0			
右脚ブロック	1	(0.4)	1	0	0				0			
冠動脈疾患	1	(0.4)	1	0	0				0			
急性心筋梗塞	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
狭心症	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	3	1	0			
左脚ブロック	1	(0.4)	1	0	0				0			
徐脈	1	(0.4)	1	0	0				0			
心筋虚血	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	0			
心血管不全	1	(0.4)	1	0	0				0			
心臓瘤	1	(0.4)	1	0	0				0			
第一度房室ブロック	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	0			
第二度房室ブロック	1	(0.4)	1	0	0				0			
冠動脈閉塞	0				1	(0.4)	1	0	0			
左室機能不全	0				1	(0.4)	1	0	0			
上室性期外収縮	0				1	(0.4)	1	0	0			
心血管障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
心不全	0				1	(0.4)	1	0	0			
心房粗動	0				0				1	(0.7)	1	1
心房頻脈	0				0				1	(0.7)	1	1
慢性心不全	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮膚および皮下組織障害	17	(6.0)	20	7	16	(5.6)	21	7	8	(5.6)	8	6
光線角化症	2	(0.7)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			
発疹	2	(0.7)	2	1	3	(1.1)	3	1	1	(0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
そう痒症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
汗腺炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
環状紅斑	1 (0.4)	1	0	0			0		
黒色表皮腫	1 (0.4)	1	0	0			0		
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
湿疹	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
水疱	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
多汗症	1 (0.4)	1	0	0			0		
脱毛症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
糖尿病性足病変	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
皮膚乾燥	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
皮膚亀裂	1 (0.4)	1	0	0			0		
皮膚潰瘍	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
皮膚嚢腫	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
嵌入爪	1 (0.4)	1	0	0			0		
ざ瘡	0			1 (0.4)	1	0	0		
乾癬	0			1 (0.4)	2	1	0		
顔面腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
血管浮腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
光線過敏性反応	0			0			1 (0.7)	1	1
紅斑	0			1 (0.4)	1	0	0		
寝汗	0			0			1 (0.7)	1	1
接触皮膚炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
爪破損	0			1 (0.4)	1	0	0		
皮下出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
皮膚炎	0			0			1 (0.7)	1	1
蕁麻疹	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
血管障害	15 (5.3)	15	5	16 (5.6)	17	6	9 (6.3)	9	6
高血圧	7 (2.5)	7	2	8 (2.8)	8	3	7 (4.9)	7	5
低血圧	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
起立性低血圧	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
高血圧性血管障害	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
深部静脈血栓症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
末梢静脈疾患	1 (0.4)	1	0	0			0		
コントロール不良の血圧	0			1 (0.4)	1	0	0		
静脈瘤	0			0			1 (0.7)	1	1
糖尿病性血管障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
動脈硬化症	0			2 (0.7)	2	1	0		
動脈瘤	0			0			1 (0.7)	1	1
内出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎および尿路障害	13 (4.6)	18	6	14 (4.9)	16	6	4 (2.8)	5	3
腎結石症	4 (1.4)	5	2	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
腎嚢胞	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
排尿困難	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
腎不全	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
水腎症	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿病性腎症	1 (0.4)	1	0	0			0		
尿管結石症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
尿流量減少	1 (0.4)	1	0	0			0		
頻尿	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
膀胱痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
急性腎障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
血尿	0			0			1 (0.7)	1	1
出血性膀胱炎	0			1 (0.4)	2	1	0		
腎機能障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎仙痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎盂腎杯拡張症	0			1 (0.4)	1	0	0		
多尿	0			1 (0.4)	1	0	0		
非感染性膀胱炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
肝胆道系障害	11 (3.9)	13	5	12 (4.2)	16	6	1 (0.7)	1	1
脂肪肝	7 (2.5)	7	2	6 (2.1)	6	2	0		
胆石症	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
高ビリルビン血症	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.4)	1	0	0			0		
胆嚢炎	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
薬物性肝障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
肝機能異常	0			1 (0.4)	1	0	0		
肝血腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
肝障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
胆嚢ポリープ	0			1 (0.4)	1	0	0		
慢性胆嚢炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
血液およびリンパ系障害	10 (3.5)	15	5	5 (1.8)	6	2	1 (0.7)	1	1
単球増加症	2 (0.7)	2	1	0			0		
リンパ球減少症	1 (0.4)	1	0	0			0		
リンパ節炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
リンパ節症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
血小板減少症	1 (0.4)	1	0	0			0		
血小板増加症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
好塩基球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		
好酸球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		
好中球減少症	1 (0.4)	1	0	0			0		
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1	0	0			0		
白血球減少症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
白血球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		
貧血	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
網状赤血球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		
汎血球減少症	0			1 (0.4)	1	0	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）	9 (3.2)	9	3	13 (4.6)	13	5	1 (0.7)	1	1
肝の良性新生物	1 (0.4)	1	0	0			0		
眼の母斑	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
基底細胞癌	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
口腔線維腫	1 (0.4)	1	0	0			0		
甲状腺の良性新生物	1 (0.4)	1	0	0			0		
浸潤性乳管癌	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乳頭様甲状腺癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
肺腺癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
扁平上皮癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
アクロコルドン	0			1 (0.4)	1	0	0		
異形成母斑	0			1 (0.4)	1	0	0		
遠隔転移を伴う甲状腺癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
子宮平滑筋腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
脂肪腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
大腸腺腫	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
直腸腺腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
良性副甲状腺腫瘍	0			1 (0.4)	1	0	0		
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0			1 (0.4)	1	0	0		
膵癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
精神障害	8 (2.8)	8	3	13 (4.6)	14	5	4 (2.8)	6	4
うつ病	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
双極性障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
適応障害	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
不安	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
不眠症	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
抑うつ気分	1 (0.4)	1	0	0			0		
ストレス	0			1 (0.4)	1	0	0		
錯乱状態	0			1 (0.4)	1	0	0		
睡眠障害	0			3 (1.1)	3	1	0		
早漏	0			1 (0.4)	1	0	0		
脳卒中後うつ病	0			0			1 (0.7)	1	1
耳および迷路障害	6 (2.1)	6	2	5 (1.8)	5	2	5 (3.5)	5	3
回転性めまい	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	3	1	3 (2.1)	3	2
耳垢栓塞	2 (0.7)	2	1	0			0		
耳痛	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
頭位性回転性めまい	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
突発性難聴	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
外科および内科処置	5 (1.8)	6	2	4 (1.4)	4	1	0		
抜歯	2 (0.7)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
静脈瘤手術	1 (0.4)	1	0	0			0		
入院	1 (0.4)	1	0	0			0		
白内障手術	1 (0.4)	1	0	0			0		
甲状腺摘除	0			1 (0.4)	1	0	0		
足指手術	0			1 (0.4)	1	0	0		
靭帯手術	0			1 (0.4)	1	0	0		
生殖系および乳房障害	3 (1.1)	3	1	8 (2.8)	10	4	2 (1.4)	3	2
亀頭包皮炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
月経過多	1 (0.4)	1	0	0			0		
勃起不全	1 (0.4)	1	0	0			0		
ペイロニー病	0			1 (0.4)	1	0	0		
過長過多不規則月経	0			0			1 (0.7)	1	1
外陰腟発疹	0			1 (0.4)	1	0	0		
月経前痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
子宮ポリープ	0			0			1 (0.7)	1	1
子宮内膜症	0			2 (0.7)	2	1	0		
子宮内膜肥厚	0			1 (0.4)	1	0	0		
乳房分泌	0			1 (0.4)	1	0	0		
卵巣嚢胞	0			1 (0.4)	1	0	0		
良性前立腺肥大症	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
免疫系障害	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
季節性アレルギー	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	1	0	0			0		
薬物過敏症	1 (0.4)	1	0	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.7)	2	1	0			0		
気道奇形	1 (0.4)	1	0	0			0		
包茎	1 (0.4)	1	0	0			0		
内分泌障害	2 (0.7)	2	1	5 (1.8)	6	2	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
亜急性甲状腺炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
原発性副甲状腺機能亢進症	0			1 (0.4)	1	0	0		
甲状腺炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
甲状腺機能亢進症	0			2 (0.7)	2	1	0		
甲状腺腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
甲状腺腫瘤	0			1 (0.4)	1	0	0		
社会環境	1 (0.4)	1	0	0			0		
閉経	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	285			284			142		
Exposure time (years)	281			285			143		
Events	31 (10.9)	49	17	22 (7.7)	28	10	15 (10.6)	20	14
心臓障害	6 (2.1)	7	2	4 (1.4)	4	1	2 (1.4)	2	1
心筋梗塞	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
冠動脈疾患	1 (0.4)	1	0	0			0		
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
心室性期外収縮	1 (0.4)	1	0	0			0		
心房細動	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
第二度房室ブロック	1 (0.4)	1	0	0			0		
冠動脈閉塞	0			1 (0.4)	1	0	0		
心房粗動	0			0			1 (0.7)	1	1
慢性心不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
神経系障害	5 (1.8)	5	2	1 (0.4)	1	0	4 (2.8)	8	6
失神	1 (0.4)	1	0	0			0		
手根管症候群	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	1	0	0			0		
脳梗塞	1 (0.4)	1	0	0			0		
浮動性めまい	1 (0.4)	1	0	0			0		
顔面不全麻痺	0			0			1 (0.7)	1	1
虚血性脳卒中	0			0			1 (0.7)	1	1
坐骨神経痛	0			0			1 (0.7)	1	1
三叉神経痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
失語症	0			0			1 (0.7)	1	1
小脳症候群	0			0			1 (0.7)	1	1
頭痛	0			0			1 (0.7)	1	1
脳血管障害	0			0			1 (0.7)	1	1
不全片麻痺	0			0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	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）	5 (1.8)	5	2	5 (1.8)	5	2	0		
口腔線維腫	1 (0.4)	1	0	0			0		
甲状腺の良性新生物	1 (0.4)	1	0	0			0		
浸潤性乳管癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
乳頭様甲状腺癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
肺腺癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う甲状腺癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
大腸腺腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
良性副甲状腺腫瘍	0			1 (0.4)	1	0	0		
膵癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
感染症および寄生虫症	4 (1.4)	8	3	0			1 (0.7)	1	1
術後創感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
帯状疱疹	1 (0.4)	1	0	0			0		
丹毒	1 (0.4)	1	0	0			0		
中耳炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
尿路感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
敗血症	1 (0.4)	2	1	0			0		
蜂巣炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
慢性副鼻腔炎	0			0			1 (0.7)	1	1
胃腸障害	3 (1.1)	5	2	0			2 (1.4)	2	1
悪心	1 (0.4)	1	0	0			0		
胃炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
大腸ポリープ	1 (0.4)	1	0	0			0		
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	1	0	0			0		
嘔吐	1 (0.4)	1	0	0			0		
胃食道逆流性疾患	0			0			1 (0.7)	1	1
十二指腸潰瘍	0			0			1 (0.7)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	5	2	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
滑液包炎	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
椎間板突出	1 (0.4)	1	0	0			0		
変形性脊椎症	1 (0.4)	1	0	0			0		
腱障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
靭帯炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
関節痛	0			0			1 (0.7)	1	1
背部痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
変形性関節症	0			2 (0.7)	2	1	0		
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	4	1	1 (0.7)	1	1
筋断裂	1 (0.4)	1	0	0			0		
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	1	0	0			0		
半月板損傷	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
偶発的過量投与	0			0			1 (0.7)	1	1
硬膜下血腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
足関節部骨折	0			1 (0.4)	1	0	0		
脛骨骨折	0			1 (0.4)	1	0	0		
臨床検査	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
リパーゼ増加	1 (0.4)	1	0	0			0		
検査	1 (0.4)	1	0	0			0		
体重減少	1 (0.4)	1	0	0			0		
肝酵素上昇	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎および尿路障害	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
腎結石症	1 (0.4)	1	0	0			0		
尿管結石症	1 (0.4)	1	0	0			0		
腎不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
非心臓性胸痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
死亡	0			1 (0.4)	1	0	0		
外科および内科処置	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
入院	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
甲状腺摘除	0				1	(0.4)	1	0	0			
肝胆道系障害	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	3	1	0			
薬物性肝障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
肝血腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
胆石症	0				1	(0.4)	1	0	0			
胆嚢炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
鼻出血	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
気道奇形	1	(0.4)	1	0	0				0			
代謝および栄養障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
悪液質	1	(0.4)	1	0	0				0			
眼障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼静脈血栓症	0				1	(0.4)	1	0	0			
血管障害	0				2	(0.7)	2	1	2	(1.4)	2	1
起立性低血圧	0				1	(0.4)	1	0	0			
高血圧	0				0				1	(0.7)	1	1
静脈瘤	0				0				1	(0.7)	1	1
糖尿病性血管障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
耳および迷路障害	0				0				1	(0.7)	1	1
頭位性回転性めまい	0				0				1	(0.7)	1	1
生殖系および乳房障害	0				0				1	(0.7)	1	1
過長過多不規則月経	0				0				1	(0.7)	1	1
内分泌障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
甲状腺腫瘤	0				1	(0.4)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.2-3　投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	285			284			142		
Exposure time (years)	281			285			143		
Events	31 (10.9)	53	19	26 (9.2)	40	14	5 (3.5)	7	5
胃腸障害	22 (7.7)	32	11	17 (6.0)	23	8	3 (2.1)	4	3
悪心	13 (4.6)	13	5	8 (2.8)	8	3	0		
嘔吐	9 (3.2)	10	4	2 (0.7)	2	1	0		
胃炎	2 (0.7)	2	1	0			0		
下痢	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	0		
便秘	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
おくび	1 (0.4)	1	0	0			0		
腹痛	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
腹部膨満	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
胃食道逆流性疾患	0			1 (0.4)	1	0	0		
急性膵炎	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
鼓腸	0			0			1 (0.7)	1	1
口唇腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
十二指腸潰瘍	0			0			1 (0.7)	1	1
消化不良	0			1 (0.4)	1	0	0		
上腹部痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
臨床検査	4 (1.4)	5	2	5 (1.8)	5	2	0		
体重減少	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
アミラーゼ増加	1 (0.4)	1	0	0			0		
リパーゼ増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
膵酵素増加	1 (0.4)	1	0	0			0		
肝酵素上昇	0			1 (0.4)	1	0	0		
血中クレアチニン増加	0			1 (0.4)	1	0	0		
体重増加	0			1 (0.4)	1	0	0		
代謝および栄養障害	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
食欲減退	2	(0.7)	2	1	2	(0.7)	2	1	0			
悪液質	1	(0.4)	1	0	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.7)	2	1	2	(0.7)	2	1	0			
倦怠感	1	(0.4)	1	0	0				0			
疼痛	1	(0.4)	1	0	0				0			
疲労	0				1	(0.4)	1	0	0			
末梢腫脹	0				1	(0.4)	1	0	0			
心臓障害	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
動悸	2	(0.7)	2	1	0				0			
心筋梗塞	0				1	(0.4)	1	0	0			
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
尿路感染	1	(0.4)	2	1	0				0			
胃腸炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
肝胆道系障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
胆嚢炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
四肢痛	1	(0.4)	1	0	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
呼吸困難	1	(0.4)	1	0	0				0			
鼻出血	0				0				1	(0.7)	1	1
腎および尿路障害	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
排尿困難	1	(0.4)	1	0	0				0			
頻尿	0				1	(0.4)	1	0	0			
精神障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
うつ病	1	(0.4)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
発疹	1 (0.4)	1	0	0			0		
そう痒症	0			1 (0.4)	1	0	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 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
肺腺癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
膵癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
耳および迷路障害	0			0			1 (0.7)	1	1
回転性めまい	0			0			1 (0.7)	1	1
神経系障害	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
錯感覚	0			0			1 (0.7)	1	1
認知障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
浮動性めまい	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.2-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	285				284				142			
Exposure time (years)	281				285				143			
Events	110	(38.6)	281	100	95	(33.5)	273	96	28	(19.7)	54	38
胃腸障害	87	(30.5)	194	69	68	(23.9)	168	59	16	(11.3)	23	16
悪心	49	(17.2)	60	21	43	(15.1)	59	21	2	(1.4)	2	1
下痢	29	(10.2)	37	13	22	(7.7)	27	9	5	(3.5)	5	3
嘔吐	19	(6.7)	22	8	11	(3.9)	21	7	1	(0.7)	1	1
便秘	16	(5.6)	17	6	9	(3.2)	9	3	3	(2.1)	3	2
消化不良	10	(3.5)	11	4	8	(2.8)	9	3	0			
腹痛	10	(3.5)	10	4	3	(1.1)	3	1	2	(1.4)	2	1
おくび	5	(1.8)	7	2	3	(1.1)	4	1	0			
胃食道逆流性疾患	5	(1.8)	5	2	5	(1.8)	6	2	2	(1.4)	2	1
鼓腸	5	(1.8)	7	2	4	(1.4)	5	2	1	(0.7)	1	1
上腹部痛	4	(1.4)	4	1	1	(0.4)	1	0	3	(2.1)	3	2
腹部不快感	4	(1.4)	4	1	3	(1.1)	3	1	0			
胃炎	3	(1.1)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			
腹部膨満	3	(1.1)	3	1	10	(3.5)	11	4	1	(0.7)	1	1
裂孔ヘルニア	2	(0.7)	2	1	0				0			
レッチング	1	(0.4)	1	0	0				0			
胃酸過多	1	(0.4)	1	0	0				0			
異常便	0				1	(0.4)	1	0	0			
胃潰瘍	0				1	(0.4)	1	0	0			
急性膵炎	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
口唇腫脹	0				1	(0.4)	1	0	0			
口内乾燥	0				2	(0.7)	2	1	0			
十二指腸潰瘍	0				0				1	(0.7)	1	1
消化管運動障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
腸閉塞	0				0				1	(0.7)	1	1
排便回数減少	0				1	(0.4)	1	0	0			
慢性胃炎	0				1	(0.4)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide/placebo by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	17	(6.0)	18	6	23	(8.1)	26	9	4	(2.8)	8	6
食欲減退	15	(5.3)	16	6	19	(6.7)	22	8	0			
悪液質	2	(0.7)	2	1	0				0			
高アミラーゼ血症	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	2	1
高カリウム血症	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
高リパーゼ血症	0				0				1	(0.7)	2	1
高血糖	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	2	1
食欲亢進	0				1	(0.4)	1	0	0			
脱水	0				0				1	(0.7)	1	1
臨床検査	15	(5.3)	20	7	19	(6.7)	27	9	10	(7.0)	10	7
リパーゼ増加	8	(2.8)	9	3	9	(3.2)	11	4	2	(1.4)	2	1
体重減少	4	(1.4)	4	1	1	(0.4)	1	0	0			
アミラーゼ増加	3	(1.1)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			
膵酵素増加	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
血中カリウム増加	1	(0.4)	1	0	0				0			
血中クレアチニン増加	1	(0.4)	1	0	0				0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(0.4)	1	0	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(0.4)	1	0	0			
グリコヘモグロビン増加	0				0				1	(0.7)	1	1
肝機能検査値上昇	0				2	(0.7)	2	1	0			
肝酵素上昇	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
血液学的検査異常	0				0				1	(0.7)	1	1
血中カルシトニン増加	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
血中クレアチニン減少	0				1	(0.4)	1	0	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
血中ビリルビン増加	0				1	(0.4)	1	0	0			
血中ブドウ糖増加	0				0				2	(1.4)	2	1
糸球体濾過率減少	0				1	(0.4)	1	0	0			
心拍数増加	0				2	(0.7)	2	1	0			
体重増加	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide/placebo by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	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	10 (3.5)	11	4	16 (5.6)	20	7	2 (1.4)	2	1
疲労	4 (1.4)	4	1	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
口渇	1 (0.4)	1	0	0			0		
早期満腹	1 (0.4)	1	0	4 (1.4)	4	1	0		
注射部位反応	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
非心臓性胸痛	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
無力症	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	4	1	0		
疼痛	1 (0.4)	2	1	0			0		
倦怠感	0			3 (1.1)	4	1	0		
先行疾患の改善	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位そう痒感	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位発疹	0			1 (0.4)	1	0	0		
末梢腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
神経系障害	9 (3.2)	10	4	5 (1.8)	6	2	4 (2.8)	6	4
頭痛	6 (2.1)	7	2	3 (1.1)	3	1	3 (2.1)	5	3
味覚異常	2 (0.7)	2	1	0			0		
浮動性めまい	1 (0.4)	1	0	0			0		
錯感覚	0			0			1 (0.7)	1	1
多発ニューロパチー	0			1 (0.4)	1	0	0		
認知障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
平衡障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
感染症および寄生虫症	6 (2.1)	7	2	4 (1.4)	4	1	0		
尿路感染	2 (0.7)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		
胃腸炎	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
股部白癬	1 (0.4)	1	0	0			0		
歯肉炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
上気道感染	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	5	2	2 (0.7)	2	1	0		
単球増加症	2 (0.7)	2	1	0			0		
好塩基球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide/placebo by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
好中球減少症	1	(0.4)	1	0	0				0			
白血球減少症	1	(0.4)	1	0	0				0			
血小板増加症	0				1	(0.4)	1	0	0			
汎血球減少症	0				1	(0.4)	1	0	0			
心臓障害	3	(1.1)	3	1	2	(0.7)	2	1	0			
頻脈	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
動悸	1	(0.4)	1	0	0				0			
第一度房室ブロック	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮膚および皮下組織障害	3	(1.1)	4	1	3	(1.1)	4	1	1	(0.7)	1	1
汗腺炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
黒色表皮腫	1	(0.4)	1	0	0				0			
多汗症	1	(0.4)	1	0	0				0			
発疹	1	(0.4)	1	0	0				0			
ざ瘡	0				1	(0.4)	1	0	0			
そう痒症	0				1	(0.4)	1	0	0			
脱毛症	0				1	(0.4)	1	0	0			
爪破損	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮膚炎	0				0				1	(0.7)	1	1
眼障害	2	(0.7)	2	1	3	(1.1)	3	1	0			
眼痛	1	(0.4)	1	0	0				0			
糖尿病網膜症	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	0			
眼静脈血栓症	0				1	(0.4)	1	0	0			
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	3	1	1	(0.7)	1	1
四肢痛	1	(0.4)	1	0	0				0			
筋肉痛	0				2	(0.7)	2	1	0			
筋痙縮	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
血管障害	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
高血圧	1	(0.4)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to oral semaglutide/placebo by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
低血圧	0			1 (0.4)	1	0	0		
動脈瘤	0			0			1 (0.7)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	1	0	0			2 (1.4)	2	1
上気道うっ血	1 (0.4)	1	0	0			0		
鼻出血	0			0			1 (0.7)	1	1
喀血	0			0			1 (0.7)	1	1
腎および尿路障害	1 (0.4)	2	1	3 (1.1)	3	1	0		
尿流量減少	1 (0.4)	1	0	0			0		
排尿困難	1 (0.4)	1	0	0			0		
急性腎障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
頻尿	0			1 (0.4)	1	0	0		
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
勃起不全	1 (0.4)	1	0	0			0		
外陰腟発疹	0			1 (0.4)	1	0	0		
子宮内膜肥厚	0			1 (0.4)	1	0	0		
内分泌障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
亜急性甲状腺炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
耳および迷路障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
回転性めまい	0			1 (0.4)	1	0	0		
精神障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
早漏	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	285			284			142		
Exposure time (years)	281			285			143		
Events	23 (8.1)	32	11	22 (7.7)	29	10	7 (4.9)	11	8
胃腸障害	7 (2.5)	9	3	7 (2.5)	8	3	0		
悪心	6 (2.1)	6	2	2 (0.7)	2	1	0		
嘔吐	2 (0.7)	2	1	0			0		
便秘	1 (0.4)	1	0	0			0		
下痢	0			4 (1.4)	4	1	0		
上腹部痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
舌腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
感染症および寄生虫症	3 (1.1)	3	1	0			0		
胃腸炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
術後創感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
蜂巣炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
神経系障害	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	5	3
運動失調	1 (0.4)	1	0	0			0		
失神	1 (0.4)	1	0	0			0		
手根管症候群	1 (0.4)	1	0	0			0		
虚血性脳卒中	0			0			1 (0.7)	1	1
三叉神経痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
失語症	0			0			1 (0.7)	1	1
小脳症候群	0			0			1 (0.7)	1	1
脳血管障害	0			0			1 (0.7)	1	1
不全片麻痺	0			0			1 (0.7)	1	1
代謝および栄養障害	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	2	1	0		
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	1	0	0			0		
悪液質	1 (0.4)	1	0	0			0		
食欲減退	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	2	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	6	2	0		
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	1	0	0			0		
四肢痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
滑液包炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
関節痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋肉痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋痙縮	0			1 (0.4)	1	0	0		
椎間板変性症	0			1 (0.4)	1	0	0		
変形性関節症	0			1 (0.4)	1	0	0		
心臓障害	2 (0.7)	3	1	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
心筋梗塞	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
冠動脈閉塞	0			1 (0.4)	1	0	0		
心血管障害	0			1 (0.4)	1	0	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 (0.7)	2	1	3 (1.1)	3	1	0		
浸潤性乳管癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
肺腺癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
遠隔転移を伴う甲状腺癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
遠隔転移を伴う卵巣癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
膵癌	0			1 (0.4)	1	0	0		
臨床検査	2 (0.7)	2	1	0			0		
関節鏡検査	1 (0.4)	1	0	0			0		
体重減少	1 (0.4)	1	0	0			0		
肝胆道系障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
薬物性肝障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
裂傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
偶発的過量投与	0			0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
硬膜下血腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
半月板損傷	0				0				1	(0.7)	1	1
腎および尿路障害	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
尿管結石症	1	(0.4)	1	0	0				0			
腎結石症	0				0				1	(0.7)	1	1
生殖系および乳房障害	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
勃起不全	1	(0.4)	1	0	0				0			
子宮内膜症	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
脱毛症	1	(0.4)	1	0	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.4)	1	0	0			
死亡	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼静脈血栓症	0				1	(0.4)	1	0	0			
血管障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
糖尿病性血管障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				0				1	(0.7)	1	1
鼻出血	0				0				1	(0.7)	1	1
耳および迷路障害	0				0				1	(0.7)	1	1
頭位性回転性めまい	0				0				1	(0.7)	1	1
精神障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
早漏	0				1	(0.4)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	285			284			142		
Exposure time (years)	281			285			143		
Events	120 (42.1)	264	94	102 (35.9)	254	89	32 (22.5)	72	50
胃腸障害	49 (17.2)	88	31	35 (12.3)	52	18	6 (4.2)	9	6
下痢	17 (6.0)	23	8	7 (2.5)	7	2	0		
悪心	16 (5.6)	17	6	14 (4.9)	14	5	1 (0.7)	1	1
嘔吐	13 (4.6)	14	5	4 (1.4)	4	1	1 (0.7)	1	1
便秘	8 (2.8)	8	3	0			1 (0.7)	1	1
胃食道逆流性疾患	4 (1.4)	4	1	5 (1.8)	6	2	2 (1.4)	2	1
腹痛	4 (1.4)	4	1	2 (0.7)	2	1	0		
腹部不快感	3 (1.1)	3	1	0			0		
おくび	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
胃炎	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
歯痛	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
消化不良	2 (0.7)	3	1	3 (1.1)	3	1	0		
裂孔ヘルニア	2 (0.7)	2	1	0			0		
鼓腸	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
十二指腸潰瘍	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
腸憩室	1 (0.4)	1	0	0			0		
裂肛	1 (0.4)	1	0	0			0		
急性膵炎	0			0			1 (0.7)	1	1
口唇腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
口内乾燥	0			1 (0.4)	1	0	0		
上腹部痛	0			2 (0.7)	2	1	0		
腸閉塞	0			0			1 (0.7)	1	1
腹部ヘルニア	0			1 (0.4)	1	0	0		
腹部膨満	0			5 (1.8)	5	2	0		
感染症および寄生虫症	44 (15.4)	57	20	38 (13.4)	60	21	13 (9.2)	19	13
上気道感染	10 (3.5)	11	4	7 (2.5)	7	2	1 (0.7)	1	1
上咽頭炎	6 (2.1)	6	2	6 (2.1)	6	2	3 (2.1)	3	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
尿路感染	6 (2.1)	7	2	7 (2.5)	7	2	3 (2.1)	3	2
インフルエンザ	5 (1.8)	5	2	7 (2.5)	7	2	1 (0.7)	1	1
胃腸炎	3 (1.1)	4	1	1 (0.4)	9	3	0		
肺炎	3 (1.1)	3	1	3 (1.1)	3	1	0		
気管支炎	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
歯感染	2 (0.7)	2	1	0			0		
丹毒	2 (0.7)	2	1	0			0		
膀胱炎	2 (0.7)	2	1	0			1 (0.7)	1	1
外陰部膿瘍	1 (0.4)	1	0	0			0		
外耳炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
股部白癬	1 (0.4)	1	0	0			0		
歯髄炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
消化管感染	1 (0.4)	2	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
帯状疱疹	1 (0.4)	1	0	0			0		
中耳炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
敗血症	1 (0.4)	2	1	0			0		
副鼻腔炎	1 (0.4)	1	0	5 (1.8)	5	2	1 (0.7)	1	1
蜂巣炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
扁桃炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
ウイルス性耳感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
ウイルス性上気道感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
サルモネラ症	0			1 (0.4)	1	0	0		
ロタウイルス感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
咽頭炎	0			0			1 (0.7)	1	1
急性副鼻腔炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
憩室炎	0			3 (1.1)	3	1	0		
結膜炎	0			0			1 (0.7)	1	1
細菌性腟症	0			0			1 (0.7)	1	1
歯肉炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
唾液腺炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
体部白癬	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
単純ヘルペス	0			0			1 (0.7)	1	1
爪の皮膚糸状菌症	0			0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
麦粒腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
鼻炎	0				0				1	(0.7)	1	1
慢性副鼻腔炎	0				0				1	(0.7)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	18	(6.3)	23	8	23	(8.1)	36	13	4	(2.8)	4	3
背部痛	5	(1.8)	5	2	7	(2.5)	9	3	1	(0.7)	1	1
滑液包炎	2	(0.7)	2	1	0				0			
腱炎	2	(0.7)	2	1	0				0			
関節炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
関節可動域低下	1	(0.4)	1	0	0				0			
関節痛	1	(0.4)	1	0	3	(1.1)	8	3	0			
筋骨格系胸痛	1	(0.4)	1	0	0				0			
筋骨格痛	1	(0.4)	1	0	3	(1.1)	3	1	1	(0.7)	1	1
頚部痛	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	0			
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.4)	1	0	0				0			
四肢痛	1	(0.4)	1	0	3	(1.1)	3	1	0			
足底筋膜炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
椎間板突出	1	(0.4)	1	0	0				0			
変形性関節症	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	3	1	0			
変形性脊椎症	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	0			
腱障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
靭帯炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
ミオパチー	0				0				1	(0.7)	1	1
筋肉痛	0				2	(0.7)	2	1	1	(0.7)	1	1
筋痙縮	0				1	(0.4)	1	0	0			
脊椎障害	0				1	(0.4)	3	1	0			
神経系障害	14	(4.9)	14	5	9	(3.2)	14	5	4	(2.8)	5	3
頭痛	6	(2.1)	6	2	4	(1.4)	6	2	2	(1.4)	2	1
坐骨神経痛	2	(0.7)	2	1	0				1	(0.7)	2	1
浮動性めまい	2	(0.7)	2	1	2	(0.7)	3	1	0			
虚血性脳小血管疾患	1	(0.4)	1	0	0				0			
手根管症候群	1	(0.4)	1	0	0				0			
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.4)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脳梗塞	1 (0.4)	1	0	0			0		
錯感覚	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
多発ニューロパチー	0			2 (0.7)	2	1	0		
平衡障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
片麻痺性片頭痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.8)	8	3	12 (4.2)	14	5	1 (0.7)	1	1
疲労	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		
非心臓性胸痛	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
発熱	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
無力症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	2	1	0		
疼痛	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.4)	2	1	0		
胸痛	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
倦怠感	0			1 (0.4)	1	0	0		
早期満腹	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位過敏反応	0			1 (0.4)	1	0	0		
末梢腫脹	0			1 (0.4)	1	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.8)	10	4	3 (1.1)	3	1	3 (2.1)	3	2
口腔咽頭痛	3 (1.1)	3	1	0			0		
咳嗽	2 (0.7)	2	1	0			2 (1.4)	2	1
呼吸困難	1 (0.4)	1	0	0			0		
鼻出血	1 (0.4)	1	0	0			0		
鼻漏	1 (0.4)	1	0	0			0		
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
喘息	1 (0.4)	1	0	0			0		
副鼻腔うっ血	0			2 (0.7)	2	1	0		
喀血	0			0			1 (0.7)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.8)	9	3	9 (3.2)	10	4	2 (1.4)	3	2
眼外傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
筋断裂	1 (0.4)	1	0	0			0		
交通事故	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳内異物	1 (0.4)	1	0	0			0		
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	1	0	0			0		
転倒	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
脳振盪	1 (0.4)	1	0	0			0		
背部損傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
白内障手術合併症	1 (0.4)	1	0	0			0		
関節損傷	0			1 (0.4)	1	0	0		
偶発的過量投与	0			1 (0.4)	1	0	0		
挫傷	0			0			1 (0.7)	1	1
刺創	0			1 (0.4)	1	0	0		
手骨折	0			0			1 (0.7)	1	1
処置後炎症	0			1 (0.4)	1	0	0		
足関節部骨折	0			1 (0.4)	1	0	0		
半月板損傷	0			1 (0.4)	1	0	0		
脛骨骨折	0			1 (0.4)	1	0	0		
腱断裂	0			1 (0.4)	1	0	0		
靭帯捻挫	0			1 (0.4)	1	0	0		
心臓障害	8 (2.8)	8	3	3 (1.1)	4	1	1 (0.7)	1	1
動悸	2 (0.7)	2	1	0			0		
冠動脈疾患	1 (0.4)	1	0	0			0		
心血管不全	1 (0.4)	1	0	0			0		
心臓瘤	1 (0.4)	1	0	0			0		
心房細動	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
第二度房室ブロック	1 (0.4)	1	0	0			0		
頻脈	1 (0.4)	1	0	0			0		
心筋虚血	0			1 (0.4)	1	0	0		
心不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
心房頻脈	0			0			1 (0.7)	1	1
慢性心不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
代謝および栄養障害	7 (2.5)	7	2	9 (3.2)	9	3	4 (2.8)	6	4
高脂血症	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
食欲減退	2 (0.7)	2	1	5 (1.8)	5	2	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
悪液質	1 (0.4)	1	0	0			0		
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	1	0	0			0		
ビタミンD欠乏	0			1 (0.4)	1	0	0		
高アミラーゼ血症	0			0			1 (0.7)	1	1
高コレステロール血症	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
高リパーゼ血症	0			1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	3	2
脱水	0			0			1 (0.7)	1	1
臨床検査	6 (2.1)	7	2	5 (1.8)	6	2	3 (2.1)	5	3
アミラーゼ増加	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
リパーゼ増加	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	0		
膵酵素増加	2 (0.7)	2	1	0			0		
体重減少	1 (0.4)	1	0	0			0		
グリコヘモグロビン増加	0			0			1 (0.7)	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (0.4)	1	0	0		
血中ブドウ糖増加	0			0			2 (1.4)	3	2
体重増加	0			0			1 (0.7)	1	1
眼障害	4 (1.4)	4	1	2 (0.7)	4	1	3 (2.1)	3	2
眼痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿病性白内障	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿病網膜症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
白内障	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
硝子体浮遊物	0			0			1 (0.7)	1	1
糖尿病性網膜浮腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
血管障害	4 (1.4)	4	1	7 (2.5)	7	2	2 (1.4)	2	1
起立性低血圧	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
高血圧	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
深部静脈血栓症	1 (0.4)	1	0	0			0		
低血圧	1 (0.4)	1	0	0			0		
コントロール不良の血圧	0			1 (0.4)	1	0	0		
高血圧クリーゼ	0			1 (0.4)	1	0	0		
静脈瘤	0			0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
動脈硬化症	0			1 (0.4)	1	0	0		
耳および迷路障害	4 (1.4)	4	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
回転性めまい	3 (1.1)	3	1	0			1 (0.7)	1	1
耳痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
突発性難聴	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎および尿路障害	4 (1.4)	4	1	4 (1.4)	4	1	2 (1.4)	2	1
腎結石症	3 (1.1)	3	1	0			1 (0.7)	1	1
排尿困難	1 (0.4)	1	0	0			0		
腎機能障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎仙痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
腎嚢胞	0			0			1 (0.7)	1	1
腎不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
頻尿	0			1 (0.4)	1	0	0		
肝胆道系障害	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	3	1	0		
脂肪肝	1 (0.4)	1	0	0			0		
胆石症	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
胆嚢炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
慢性胆嚢炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
血液およびリンパ系障害	3 (1.1)	4	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
リンパ球減少症	1 (0.4)	1	0	0			0		
好酸球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		
好中球減少症	1 (0.4)	1	0	0			0		
単球増加症	1 (0.4)	1	0	0			0		
貧血	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
精神障害	3 (1.1)	3	1	7 (2.5)	8	3	2 (1.4)	4	3
うつ病	2 (0.7)	2	1	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
双極性障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
ストレス	0			1 (0.4)	1	0	0		
睡眠障害	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
適応障害	0				2	(0.7)	2	1	1	(0.7)	1	1
不安	0				0				1	(0.7)	1	1
不眠症	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
皮膚および皮下組織障害	3	(1.1)	4	1	7	(2.5)	8	3	2	(1.4)	2	1
汗腺炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
黒色表皮腫	1	(0.4)	1	0	0				0			
発疹	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
皮膚乾燥	1	(0.4)	1	0	0				0			
そう痒症	0				1	(0.4)	1	0	0			
顔面腫脹	0				1	(0.4)	1	0	0			
血管浮腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
光線過敏性反応	0				0				1	(0.7)	1	1
光線角化症	0				1	(0.4)	1	0	0			
糖尿病性足病変	0				2	(0.7)	2	1	0			
蕁麻疹	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
外科および内科処置	1	(0.4)	1	0	3	(1.1)	3	1	0			
抜歯	1	(0.4)	1	0	0				0			
甲状腺摘除	0				1	(0.4)	1	0	0			
足指手術	0				1	(0.4)	1	0	0			
靭帯手術	0				1	(0.4)	1	0	0			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.4)	1	0	0				0			
気道奇形	1	(0.4)	1	0	0				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	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
乳頭様甲状腺癌	1	(0.4)	1	0	0				0			
良性副甲状腺腫瘍	0				1	(0.4)	1	0	0			
生殖系および乳房障害	0				3	(1.1)	4	1	1	(0.7)	1	1
ペイロニー病	0				1	(0.4)	1	0	0			
過長過多不規則月経	0				0				1	(0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
子宮内膜症	0				1	(0.4)	1	0	0			
子宮内膜肥厚	0				1	(0.4)	1	0	0			
卵巣嚢胞	0				1	(0.4)	1	0	0			
内分泌障害	0				2	(0.7)	2	1	0			
甲状腺機能亢進症	0				1	(0.4)	1	0	0			
甲状腺腫瘤	0				1	(0.4)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	285			284			142		
Exposure time (years)	281			285			143		
Events	192 (67.4)	677	241	180 (63.4)	644	226	87 (61.3)	217	152
胃腸障害	95 (33.3)	215	77	78 (27.5)	178	62	31 (21.8)	40	28
悪心	36 (12.6)	47	17	40 (14.1)	51	18	4 (2.8)	4	3
下痢	27 (9.5)	36	13	23 (8.1)	31	11	11 (7.7)	11	8
消化不良	14 (4.9)	23	8	9 (3.2)	10	4	0		
便秘	14 (4.9)	14	5	11 (3.9)	12	4	3 (2.1)	3	2
腹痛	12 (4.2)	12	4	4 (1.4)	4	1	3 (2.1)	3	2
嘔吐	10 (3.5)	13	5	9 (3.2)	20	7	2 (1.4)	2	1
胃食道逆流性疾患	6 (2.1)	6	2	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
鼓腸	6 (2.1)	8	3	3 (1.1)	3	1	2 (1.4)	2	1
上腹部痛	6 (2.1)	7	2	2 (0.7)	2	1	3 (2.1)	3	2
腹部膨満	6 (2.1)	6	2	5 (1.8)	6	2	1 (0.7)	1	1
歯痛	5 (1.8)	5	2	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	3	2
腹部不快感	5 (1.8)	5	2	4 (1.4)	4	1	0		
おくび	4 (1.4)	6	2	1 (0.4)	2	1	0		
胃炎	4 (1.4)	4	1	0			0		
憩室	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
大腸ポリープ	3 (1.1)	3	1	0			0		
下腹部痛	2 (0.7)	2	1	0			0		
過敏性腸症候群	2 (0.7)	2	1	0			0		
痔核	2 (0.7)	3	1	3 (1.1)	3	1	2 (1.4)	2	1
裂孔ヘルニア	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
レッチング	1 (0.4)	1	0	0			0		
胃酸過多	1 (0.4)	1	0	0			0		
腰ヘルニア	1 (0.4)	1	0	0			0		
歯の脱落	1 (0.4)	1	0	0			0		
小腸炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
食道炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腹部ヘルニア	1 (0.4)	1	0	0			0		
バレット食道	0			1 (0.4)	1	0	0		
異常便	0			1 (0.4)	1	0	0		
胃ポリープ	0			1 (0.4)	1	0	0		
胃障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
胃潰瘍	0			2 (0.7)	2	1	0		
急性膵炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
血便排泄	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
口内乾燥	0			1 (0.4)	1	0	0		
歯周病	0			1 (0.4)	1	0	0		
歯肉痛	0			0			1 (0.7)	1	1
十二指腸潰瘍	0			1 (0.4)	1	0	0		
消化管メラノーシス	0			1 (0.4)	1	0	0		
消化管運動障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
食中毒	0			0			1 (0.7)	1	1
大腸炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
腸憩室	0			2 (0.7)	2	1	0		
直腸出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
排便回数減少	0			1 (0.4)	1	0	0		
変色便	0			0			1 (0.7)	1	1
慢性胃炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
裂肛	0			1 (0.4)	1	0	0		
肛門周囲痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
肛門出血	0			1 (0.4)	2	1	0		
膵臓障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
齲歯	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
感染症および寄生虫症	87 (30.5)	137	49	85 (29.9)	142	50	34 (23.9)	44	31
上咽頭炎	39 (13.7)	54	19	34 (12.0)	53	19	12 (8.5)	15	10
尿路感染	10 (3.5)	14	5	5 (1.8)	6	2	1 (0.7)	1	1
インフルエンザ	7 (2.5)	7	2	6 (2.1)	7	2	3 (2.1)	3	2
ウイルス性気道感染	6 (2.1)	7	2	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
気管支炎	6 (2.1)	6	2	10 (3.5)	11	4	1 (0.7)	1	1
咽頭炎	5 (1.8)	5	2	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
上気道感染	4 (1.4)	4	1	5 (1.8)	5	2	4 (2.8)	5	3
副鼻腔炎	4 (1.4)	4	1	2 (0.7)	2	1	0		
ウイルス感染	3 (1.1)	4	1	4 (1.4)	5	2	4 (2.8)	4	3
ヘリコバクター感染	2 (0.7)	2	1	0			0		
ロタウイルス感染	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	2	1	0			0		
帯状疱疹	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
鼻炎	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
膀胱炎	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
せつ	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
胃腸炎	1 (0.4)	1	0	4 (1.4)	6	2	1 (0.7)	1	1
下気道感染	1 (0.4)	2	1	0			0		
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	1	0	0			0		
結膜炎	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	2 (1.4)	2	1
歯感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
歯肉炎	1 (0.4)	1	0	4 (1.4)	5	2	0		
歯膿瘍	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
精巣上体炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
丹毒	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
糖尿病性足感染	1 (0.4)	1	0	0			0		
敗血症	1 (0.4)	1	0	0			0		
皮膚カンジダ	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
百日咳	1 (0.4)	1	0	0			0		
扁桃炎	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
腟感染	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
ウイルス性角膜炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
カンジダ感染	0			1 (0.4)	3	1	0		
ブドウ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
ヘルペスウイルス感染	0			1 (0.4)	1	0	0		
ロタウイルス胃腸炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
急性副鼻腔炎	0			2 (0.7)	4	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
口腔ヘルペス	0				2	(0.7)	2	1	1	(0.7)	1	1
歯周炎	0				2	(0.7)	2	1	2	(1.4)	2	1
歯髄炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
消化管感染	0				0				1	(0.7)	1	1
精巣炎	0				0				1	(0.7)	1	1
中耳炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮下組織膿瘍	0				0				1	(0.7)	1	1
皮膚真菌感染	0				3	(1.1)	3	1	0			
蜂巣炎	0				2	(0.7)	2	1	0			
無症候性細菌尿	0				0				1	(0.7)	1	1
神経系障害	36	(12.6)	43	15	23	(8.1)	31	11	15	(10.6)	19	13
頭痛	21	(7.4)	27	10	13	(4.6)	18	6	7	(4.9)	11	8
浮動性めまい	5	(1.8)	5	2	6	(2.1)	6	2	0			
糖尿病性ニューロパチー	3	(1.1)	3	1	0				1	(0.7)	1	1
感覚鈍麻	2	(0.7)	2	1	0				0			
味覚異常	2	(0.7)	2	1	0				0			
頚腕症候群	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
坐骨神経痛	1	(0.4)	1	0	0				2	(1.4)	2	1
錯感覚	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
多発ニューロパチー	1	(0.4)	1	0	0				0			
下肢静止不能症候群	0				1	(0.4)	1	0	0			
顔面不全麻痺	0				0				1	(0.7)	1	1
緊張性頭痛	0				0				1	(0.7)	1	1
頚髄神経根障害	0				0				1	(0.7)	1	1
神経根痛	0				1	(0.4)	1	0	0			
大脳萎縮	0				1	(0.4)	1	0	0			
認知障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
末梢性ニューロパチー	0				0				1	(0.7)	1	1
肋間神経痛	0				1	(0.4)	1	0	0			
筋骨格系および結合組織障害	30	(10.5)	44	16	25	(8.8)	33	12	15	(10.6)	19	13
背部痛	6	(2.1)	8	3	11	(3.9)	11	4	4	(2.8)	5	3
関節痛	5	(1.8)	5	2	1	(0.4)	1	0	5	(3.5)	8	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格痛	3 (1.1)	3	1	4 (1.4)	6	2	0		
四肢痛	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
筋肉痛	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
脊椎痛	2 (0.7)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
変形性脊椎症	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
腱炎	2 (0.7)	2	1	0			0		
顎関節症候群	1 (0.4)	1	0	0			0		
関節炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
関節腫脹	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
関節周囲炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
筋膜炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
頚部痛	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
骨炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
骨端症	1 (0.4)	1	0	0			0		
脊椎不安定	1 (0.4)	1	0	0			0		
側腹部痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
椎間板突出	1 (0.4)	1	0	0			0		
変形性関節症	1 (0.4)	2	1	0			0		
腱鞘炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
滑液包炎	0			0			1 (0.7)	1	1
関節滲出液	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋骨格硬直	0			1 (0.4)	1	0	0		
筋痙縮	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
四肢非対称	0			1 (0.4)	1	0	0		
弾発指	0			0			1 (0.7)	1	1
椎間板障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
臨床検査	26 (9.1)	34	12	30 (10.6)	40	14	20 (14.1)	31	22
リパーゼ増加	10 (3.5)	11	4	7 (2.5)	8	3	2 (1.4)	2	1
アミラーゼ増加	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
体重減少	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	2	1	3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
体温上昇	2 (0.7)	2	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ＱＲＳ軸異常	1 (0.4)	1	0	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	1	0	0			4 (2.8)	4	3
血圧上昇	1 (0.4)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
血圧低下	1 (0.4)	1	0	0			0		
血中カリウム増加	1 (0.4)	1	0	0			0		
血中カルシトニン増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
検査	1 (0.4)	1	0	0			0		
心筋虚血の心電図所見	1 (0.4)	1	0	0			0		
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.4)	1	0	0			0		
膵酵素増加	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0			0			1 (0.7)	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	2	1
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (0.4)	1	0	0		
肝機能検査値上昇	0			2 (0.7)	2	1	0		
肝酵素上昇	0			1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	2	1
血液学的検査異常	0			0			1 (0.7)	1	1
血中クレアチニン減少	0			2 (0.7)	2	1	0		
血中トリグリセリド増加	0			0			1 (0.7)	1	1
血中ビリルビン増加	0			2 (0.7)	2	1	0		
血中ブドウ糖増加	0			2 (0.7)	2	1	7 (4.9)	7	5
好中球数増加	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
糸球体濾過率減少	0			1 (0.4)	1	0	0		
心電図ＰＱ間隔延長	0			0			1 (0.7)	1	1
心電図Ｔ波振幅減少	0			1 (0.4)	1	0	0		
心拍数増加	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
体重増加	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
超低比重リポ蛋白増加	0			0			1 (0.7)	1	1
尿中血陽性	0			1 (0.4)	1	0	0		
白血球数増加	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
平均赤血球ヘモグロビン増加	0			1 (0.4)	1	0	0		
便潜血陽性	0			0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
代謝および栄養障害	24 (8.4)	25	9	32 (11.3)	34	12	12 (8.5)	14	10
食欲減退	13 (4.6)	14	5	16 (5.6)	16	6	0		
高血糖	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	2 (1.4)	3	2
ビタミンＤ欠乏	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
高カルシウム血症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
高脂血症	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
高尿酸血症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
脂質異常症	1 (0.4)	1	0	0			1 (0.7)	1	1
低カリウム血症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
電解質失調	1 (0.4)	1	0	0			0		
ビタミンＢ１２欠乏	0			1 (0.4)	1	0	0		
高アミラーゼ血症	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
高カリウム血症	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
高コレステロール血症	0			2 (0.7)	2	1	0		
高トリグリセリド血症	0			0			1 (0.7)	1	1
高リパーゼ血症	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
食欲亢進	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
痛風	0			0			1 (0.7)	2	1
糖尿病	0			0			1 (0.7)	1	1
糖尿病性代謝代償不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (6.7)	25	9	14 (4.9)	19	7	7 (4.9)	9	6
咳嗽	5 (1.8)	5	2	5 (1.8)	5	2	0		
口腔咽頭痛	5 (1.8)	5	2	1 (0.4)	1	0	3 (2.1)	3	2
しゃっくり	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
鼻漏	2 (0.7)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
副鼻腔うっ血	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
気管支拡張症	1 (0.4)	1	0	0			0		
呼吸困難	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	2	1	0		
上気道うっ血	1 (0.4)	2	1	0			0		
鼻出血	1 (0.4)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		
喘鳴	1 (0.4)	1	0	0			0		
カタル	0			1 (0.4)	2	1	1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
咽喉絞扼感	0				0				1	(0.7)	2	1
気道の炎症	0				0				1	(0.7)	1	1
呼吸障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
上気道の炎症	0				0				1	(0.7)	1	1
発声障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼障害	18	(6.3)	26	9	18	(6.3)	23	8	7	(4.9)	10	7
糖尿病網膜症	6	(2.1)	6	2	2	(0.7)	2	1	2	(1.4)	2	1
白内障	5	(1.8)	5	2	5	(1.8)	5	2	1	(0.7)	1	1
遠視	3	(1.1)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			
近視	3	(1.1)	3	1	2	(0.7)	2	1	0			
乱視	3	(1.1)	3	1	2	(0.7)	2	1	0			
老視	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
角膜炎	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	2	1
眼瞼皮膚弛緩症	1	(0.4)	1	0	0				0			
弱視	1	(0.4)	1	0	0				0			
緑内障	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
アレルギー性結膜炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
開放隅角緑内障	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼乾燥	0				1	(0.4)	1	0	1	(0.7)	1	1
眼筋麻痺	0				1	(0.4)	1	0	0			
眼精疲労	0				0				1	(0.7)	1	1
眼瞼湿疹	0				0				1	(0.7)	1	1
高眼圧症	0				1	(0.4)	1	0	0			
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
動脈硬化性網膜症	0				0				1	(0.7)	1	1
霧視	0				2	(0.7)	2	1	0			
霰粒腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(4.9)	16	6	29	(10.2)	36	13	4	(2.8)	4	3
疲労	4	(1.4)	4	1	3	(1.1)	3	1	1	(0.7)	1	1
倦怠感	2	(0.7)	2	1	4	(1.4)	6	2	1	(0.7)	1	1
発熱	2	(0.7)	2	1	0				0			
疼痛	2	(0.7)	3	1	1	(0.4)	1	0	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1	0	0			0		
口渇	1 (0.4)	1	0	0			0		
早期満腹	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	3	1	0		
注射部位反応	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	3	1	0		
無力症	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	4	1	0		
胸部不快感	0			3 (1.1)	3	1	1 (0.7)	1	1
血管穿刺部位出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
限局性浮腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
先行疾患の改善	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位そう痒感	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位内出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位発疹	0			1 (0.4)	1	0	0		
注射部位変色	0			1 (0.4)	1	0	0		
非心臓性胸痛	0			0			1 (0.7)	1	1
歩行障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
末梢腫脹	0			2 (0.7)	2	1	0		
薬物不耐性	0			1 (0.4)	2	1	0		
腋窩痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
傷害、中毒および処置合併症	14 (4.9)	14	5	10 (3.5)	12	4	2 (1.4)	2	1
裂傷	2 (0.7)	2	1	0			0		
偶発的過量投与	1 (0.4)	1	0	0			0		
挫傷	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
四肢損傷	1 (0.4)	1	0	3 (1.1)	3	1	0		
節足動物刺傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
節足動物咬傷	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
足関節部骨折	1 (0.4)	1	0	0			0		
転倒	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
肉離れ	1 (0.4)	1	0	0			0		
熱中症	1 (0.4)	1	0	0			0		
半月板損傷	1 (0.4)	1	0	0			0		
皮下血腫	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
靭帯捻挫	1 (0.4)	1	0	0			0		
歯牙破折	0			1 (0.4)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
処置による疼痛	0				1	(0.4)	1	0	0			
爪損傷	0				0				1	(0.7)	1	1
咬刺傷	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮膚および皮下組織障害	13	(4.6)	15	5	9	(3.2)	13	5	6	(4.2)	6	4
光線角化症	2	(0.7)	3	1	0				0			
そう痒症	1	(0.4)	1	0	0				0			
環状紅斑	1	(0.4)	1	0	0				0			
脂漏性皮膚炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
湿疹	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
水疱	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
多汗症	1	(0.4)	1	0	0				0			
糖尿病性足病変	1	(0.4)	1	0	0				0			
発疹	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	1	(0.7)	1	1
皮膚亀裂	1	(0.4)	1	0	0				0			
皮膚潰瘍	1	(0.4)	1	0	0				1	(0.7)	1	1
皮膚嚢腫	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	0			
嵌入爪	1	(0.4)	1	0	0				0			
ざ瘡	0				1	(0.4)	1	0	0			
乾癬	0				1	(0.4)	2	1	0			
紅斑	0				1	(0.4)	1	0	0			
寝汗	0				0				1	(0.7)	1	1
接触皮膚炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
脱毛症	0				1	(0.4)	1	0	0			
爪破損	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮下出血	0				1	(0.4)	1	0	0			
皮膚炎	0				0				1	(0.7)	1	1
皮膚乾燥	0				0				1	(0.7)	1	1
血管障害	11	(3.9)	11	4	9	(3.2)	9	3	7	(4.9)	7	5
高血圧	6	(2.1)	6	2	5	(1.8)	5	2	6	(4.2)	6	4
低血圧	2	(0.7)	2	1	1	(0.4)	1	0	0			
高血圧クリーゼ	1	(0.4)	1	0	0				0			
高血圧性血管障害	1	(0.4)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
末梢静脈疾患	1 (0.4)	1	0	0			0		
深部静脈血栓症	0			1 (0.4)	1	0	0		
動脈硬化症	0			1 (0.4)	1	0	0		
動脈瘤	0			0			1 (0.7)	1	1
内出血	0			1 (0.4)	1	0	0		
心臓障害	10 (3.5)	12	4	13 (4.6)	15	5	1 (0.7)	1	1
頻脈	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	2	1	0		
心室性期外収縮	2 (0.7)	2	1	3 (1.1)	3	1	0		
右脚ブロック	1 (0.4)	1	0	0			0		
狭心症	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	3	1	0		
左脚ブロック	1 (0.4)	1	0	0			0		
徐脈	1 (0.4)	1	0	0			0		
心筋虚血	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
心房細動	1 (0.4)	1	0	0			0		
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1	0	2 (0.7)	2	1	0		
左室機能不全	0			1 (0.4)	1	0	0		
上室性期外収縮	0			1 (0.4)	1	0	0		
心房粗動	0			0			1 (0.7)	1	1
動悸	0			2 (0.7)	2	1	0		
腎および尿路障害	10 (3.5)	13	5	11 (3.9)	12	4	2 (1.4)	2	1
腎嚢胞	3 (1.1)	3	1	2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
腎結石症	2 (0.7)	2	1	2 (0.7)	2	1	0		
腎不全	1 (0.4)	1	0	0			0		
水腎症	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿	1 (0.4)	1	0	0			0		
糖尿病性腎症	1 (0.4)	1	0	0			0		
尿流量減少	1 (0.4)	1	0	0			0		
排尿困難	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
頻尿	1 (0.4)	1	0	0			0		
膀胱痛	1 (0.4)	1	0	0			0		
急性腎障害	0			1 (0.4)	1	0	0		
血尿	0			0			1 (0.7)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
出血性膀胱炎	0				1	(0.4)	2	1	0			
腎盂腎杯拡張症	0				1	(0.4)	1	0	0			
多尿	0				1	(0.4)	1	0	0			
尿管結石症	0				1	(0.4)	1	0	0			
非感染性膀胱炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
肝胆道系障害	8	(2.8)	9	3	11	(3.9)	13	5	1	(0.7)	1	1
脂肪肝	6	(2.1)	6	2	6	(2.1)	6	2	0			
高ビリルビン血症	1	(0.4)	1	0	0				0			
胆石症	1	(0.4)	1	0	2	(0.7)	2	1	1	(0.7)	1	1
胆嚢コレステリン沈着症	1	(0.4)	1	0	0				0			
肝機能異常	0				1	(0.4)	1	0	0			
肝血腫	0				1	(0.4)	1	0	0			
肝障害	0				1	(0.4)	1	0	0			
胆嚢ポリープ	0				1	(0.4)	1	0	0			
胆嚢炎	0				1	(0.4)	1	0	0			
血液およびリンパ系障害	8	(2.8)	11	4	5	(1.8)	5	2	0			
リンパ節炎	1	(0.4)	1	0	0				0			
リンパ節症	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
血小板減少症	1	(0.4)	1	0	0				0			
血小板増加症	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
好塩基球増加症	1	(0.4)	1	0	0				0			
単球増加症	1	(0.4)	1	0	0				0			
鉄欠乏性貧血	1	(0.4)	1	0	0				0			
白血球減少症	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
白血球増加症	1	(0.4)	1	0	0				0			
貧血	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0	0			
網状赤血球増加症	1	(0.4)	1	0	0				0			
汎血球減少症	0				1	(0.4)	1	0	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）	6	(2.1)	6	2	9	(3.2)	9	3	1	(0.7)	1	1
肝の良性新生物	1	(0.4)	1	0	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
眼の母斑	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
基底細胞癌	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
口腔線維腫	1 (0.4)	1	0	0			0		
甲状腺の良性新生物	1 (0.4)	1	0	0			0		
扁平上皮癌	1 (0.4)	1	0	0			0		
アクロコルドン	0			1 (0.4)	1	0	0		
異形成母斑	0			1 (0.4)	1	0	0		
子宮平滑筋腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
脂肪腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
大腸腺腫	0			1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
直腸腺腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0			1 (0.4)	1	0	0		
精神障害	5 (1.8)	5	2	5 (1.8)	5	2	2 (1.4)	2	1
うつ病	1 (0.4)	1	0	0			0		
適応障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
不安	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
不眠症	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	1 (0.7)	1	1
抑うつ気分	1 (0.4)	1	0	0			0		
錯乱状態	0			1 (0.4)	1	0	0		
睡眠障害	0			2 (0.7)	2	1	0		
脳卒中後うつ病	0			0			1 (0.7)	1	1
外科および内科処置	4 (1.4)	5	2	1 (0.4)	1	0	0		
静脈瘤手術	1 (0.4)	1	0	0			0		
入院	1 (0.4)	1	0	0			0		
白内障手術	1 (0.4)	1	0	0			0		
抜歯	1 (0.4)	2	1	1 (0.4)	1	0	0		
免疫系障害	3 (1.1)	3	1	1 (0.4)	1	0	0		
季節性アレルギー	1 (0.4)	1	0	1 (0.4)	1	0	0		
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	1	0	0			0		
薬物過敏症	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳および迷路障害	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	3 (2.1)	3	2
耳垢栓塞	2 (0.7)	2	1	0			0		
回転性めまい	0			3 (1.1)	3	1	2 (1.4)	2	1
耳痛	0			0			1 (0.7)	1	1
頭位性回転性めまい	0			1 (0.4)	1	0	0		
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	2	1	5 (1.8)	5	2	2 (1.4)	2	1
亀頭包皮炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
月経過多	1 (0.4)	1	0	0			0		
外陰膣発疹	0			1 (0.4)	1	0	0		
月経前痛	0			1 (0.4)	1	0	0		
子宮ポリープ	0			0			1 (0.7)	1	1
乳房分泌	0			1 (0.4)	1	0	0		
良性前立腺肥大症	0			2 (0.7)	2	1	1 (0.7)	1	1
内分泌障害	2 (0.7)	2	1	4 (1.4)	4	1	0		
亜急性甲状腺炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)	1	0	0			0		
原発性副甲状腺機能亢進症	0			1 (0.4)	1	0	0		
甲状腺炎	0			1 (0.4)	1	0	0		
甲状腺機能亢進症	0			1 (0.4)	1	0	0		
甲状腺腫	0			1 (0.4)	1	0	0		
社会環境	1 (0.4)	1	0	0			0		
閉経	1 (0.4)	1	0	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	1	0	0			0		
包茎	1 (0.4)	1	0	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.29.3 有害事象（日本人集団）

表2.7.6.29.3-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	31				29				15			
Exposure time (years)	32				31				16			
Events	28	(90.3)	104	324	26	(89.7)	95	308	10	(66.7)	36	225
感染症および寄生虫症	18	(58.1)	27	84	16	(55.2)	32	104	9	(60.0)	11	69
上咽頭炎	12	(38.7)	18	56	12	(41.4)	20	65	4	(26.7)	5	31
インフルエンザ	2	(6.5)	2	6	2	(6.9)	3	10	1	(6.7)	1	6
咽頭炎	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	1	(6.7)	1	6
ヘリコバクター感染	1	(3.2)	1	3	0				0			
マイコプラズマ性気管気管支炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
胃腸炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
気管支炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
百日咳	1	(3.2)	1	3	0				0			
ウイルス性角膜炎	0				1	(3.4)	1	3	0			
結膜炎	0				0				1	(6.7)	1	6
歯周炎	0				2	(6.9)	2	6	2	(13.3)	2	12
歯肉炎	0				3	(10.3)	4	13	0			
皮下組織膿瘍	0				0				1	(6.7)	1	6
膀胱炎	0				1	(3.4)	1	3	0			
胃腸障害	14	(45.2)	22	68	13	(44.8)	29	94	4	(26.7)	7	44
便秘	7	(22.6)	7	22	4	(13.8)	4	13	2	(13.3)	2	12
腹部不快感	3	(9.7)	3	9	1	(3.4)	1	3	0			
消化不良	2	(6.5)	2	6	0				0			
嘔吐	2	(6.5)	4	12	2	(6.9)	3	10	1	(6.7)	1	6
悪心	1	(3.2)	1	3	6	(20.7)	6	19	0			
胃炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
胃食道逆流性疾患	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
腰ヘルニア	1	(3.2)	1	3	0				0			
大腸ポリープ	1	(3.2)	1	3	0				0			
腹痛	1	(3.2)	1	3	0				0			
バレット食道	0				1	(3.4)	1	3	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃潰瘍	0				1	(3.4)	1	3	0			
下痢	0				5	(17.2)	5	16	1	(6.7)	1	6
歯周病	0				1	(3.4)	1	3	0			
消化管メラノーシス	0				1	(3.4)	1	3	0			
上腹部痛	0				0				2	(13.3)	2	12
腹部膨満	0				1	(3.4)	1	3	0			
慢性胃炎	0				1	(3.4)	1	3	0			
裂孔ヘルニア	0				1	(3.4)	1	3	0			
肛門周囲痛	0				1	(3.4)	1	3	0			
齲歯	0				1	(3.4)	1	3	1	(6.7)	1	6
筋骨格系および結合組織障害	7	(22.6)	9	28	4	(13.8)	4	13	3	(20.0)	3	19
腰部脊柱管狭窄症	2	(6.5)	2	6	0				0			
背部痛	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	2	(13.3)	2	12
顎関節症候群	1	(3.2)	1	3	0				0			
関節周囲炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
筋膜炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
四肢痛	1	(3.2)	1	3	0				1	(6.7)	1	6
腱鞘炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
関節滲出液	0				1	(3.4)	1	3	0			
筋骨格硬直	0				1	(3.4)	1	3	0			
筋肉痛	0				1	(3.4)	1	3	0			
眼障害	6	(19.4)	6	19	3	(10.3)	3	10	2	(13.3)	4	25
糖尿病網膜症	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	0			
白内障	2	(6.5)	2	6	0				0			
角膜炎	1	(3.2)	1	3	0				1	(6.7)	2	12
糖尿病性白内障	1	(3.2)	1	3	0				0			
眼筋麻痺	0				1	(3.4)	1	3	0			
眼精疲労	0				0				1	(6.7)	1	6
眼瞼湿疹	0				0				1	(6.7)	1	6
霰粒腫	0				1	(3.4)	1	3	0			
代謝および栄養障害	6	(19.4)	7	22	4	(13.8)	4	13	1	(6.7)	1	6

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
食欲減退	4 (12.9)	5	16	4 (13.8)	4	13	0		
高脂血症	1 (3.2)	1	3	0			1 (6.7)	1	6
脂質異常症	1 (3.2)	1	3	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	5 (16.1)	5	16	2 (6.9)	4	13	1 (6.7)	2	12
偶発的過量投与	1 (3.2)	1	3	0			0		
脊椎圧迫骨折	1 (3.2)	1	3	0			0		
熱中症	1 (3.2)	1	3	0			0		
裂傷	1 (3.2)	1	3	0			0		
靭帯捻挫	1 (3.2)	1	3	0			0		
硬膜下血腫	0			1 (3.4)	1	3	0		
挫傷	0			1 (3.4)	1	3	1 (6.7)	1	6
手骨折	0			0			1 (6.7)	1	6
節足動物咬傷	0			1 (3.4)	1	3	0		
皮下血腫	0			1 (3.4)	1	3	0		
神経系障害	4 (12.9)	6	19	1 (3.4)	3	10	0		
感覚鈍麻	1 (3.2)	1	3	0			0		
頚腕症候群	1 (3.2)	1	3	0			0		
坐骨神経痛	1 (3.2)	1	3	0			0		
頭痛	1 (3.2)	2	6	1 (3.4)	2	6	0		
浮動性めまい	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)	4	12	2 (6.9)	2	6	1 (6.7)	1	6
そう痒症	1 (3.2)	1	3	0			0		
環状紅斑	1 (3.2)	1	3	0			0		
湿疹	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
皮膚嚢腫	1 (3.2)	1	3	0			0		
皮下出血	0			1 (3.4)	1	3	0		
皮膚乾燥	0			0			1 (6.7)	1	6
臨床検査	4 (12.9)	4	12	5 (17.2)	5	16	2 (13.3)	2	12
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	1	3	0			0		
血圧低下	1 (3.2)	1	3	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心電図ＳＴ部分上昇	1 (3.2)	1	3	0			0		
体重減少	1 (3.2)	1	3	0			0		
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0			0			1 (6.7)	1	6
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (3.4)	1	3	0		
リパーゼ増加	0			1 (3.4)	1	3	0		
肝機能検査値上昇	0			1 (3.4)	1	3	0		
心電図Ｔ波振幅減少	0			1 (3.4)	1	3	0		
尿中血陽性	0			1 (3.4)	1	3	0		
便潜血陽性	0			0			1 (6.7)	1	6
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.5)	2	6	3 (10.3)	3	10	0		
倦怠感	1 (3.2)	1	3	0			0		
口渇	1 (3.2)	1	3	0			0		
胸部不快感	0			1 (3.4)	1	3	0		
血管穿刺部位出血	0			1 (3.4)	1	3	0		
腋窩痛	0			1 (3.4)	1	3	0		
血管障害	2 (6.5)	2	6	1 (3.4)	1	3	2 (13.3)	2	12
高血圧	1 (3.2)	1	3	0			2 (13.3)	2	12
末梢静脈疾患	1 (3.2)	1	3	0			0		
内出血	0			1 (3.4)	1	3	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5)	2	6	0			1 (6.7)	1	6
アレルギー性鼻炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
口腔咽頭痛	1 (3.2)	1	3	0			0		
上気道の炎症	0			0			1 (6.7)	1	6
心臓障害	2 (6.5)	2	6	1 (3.4)	1	3	0		
右脚ブロック	1 (3.2)	1	3	0			0		
頻脈	1 (3.2)	1	3	0			0		
第一度房室ブロック	0			1 (3.4)	1	3	0		
精神障害	2 (6.5)	2	6	0			1 (6.7)	1	6
うつ病	1 (3.2)	1	3	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
不眠症	1 (3.2)	1	3	0			1 (6.7)	1	6
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
好塩基球増加症	1 (3.2)	1	3	0			0		
汎血球減少症	0			1 (3.4)	1	3	0		
生殖系および乳房障害	1 (3.2)	1	3	0			0		
亀頭包皮炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
内分泌障害	1 (3.2)	1	3	0			0		
亜急性甲状腺炎	1 (3.2)	1	3	0			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 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	1 (6.7)	1	6
肝の良性新生物	1 (3.2)	1	3	0			0		
大腸腺腫	0			0			1 (6.7)	1	6
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0			1 (3.4)	1	3	0		
肝胆道系障害	0			2 (6.9)	2	6	0		
肝機能異常	0			1 (3.4)	1	3	0		
肝障害	0			1 (3.4)	1	3	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.3-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	31				29				15			
Exposure time (years)	32				31				16			
Events	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
脊椎圧迫骨折	1	(3.2)	1	3	0				0			
硬膜下血腫	0				1	(3.4)	1	3	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.3-3　投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	31				29				15			
Exposure time (years)	32				31				16			
Events	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	2	6	0			
代謝および栄養障害	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
食欲減退	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
胃腸障害	0				1	(3.4)	1	3	0			
悪心	0				1	(3.4)	1	3	0			

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; seq.: sequelae.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.3-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	31				29				15			
Exposure time (years)	32				31				16			
Events	12	(38.7)	27	84	16	(55.2)	29	94	3	(20.0)	6	37
胃腸障害	9	(29.0)	15	47	12	(41.4)	20	65	3	(20.0)	6	37
便秘	6	(19.4)	6	19	4	(13.8)	4	13	2	(13.3)	2	12
腹部不快感	3	(9.7)	3	9	1	(3.4)	1	3	0			
嘔吐	2	(6.5)	4	12	2	(6.9)	2	6	1	(6.7)	1	6
胃炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
消化不良	1	(3.2)	1	3	0				0			
悪心	0				6	(20.7)	6	19	0			
胃食道逆流性疾患	0				1	(3.4)	1	3	0			
胃潰瘍	0				1	(3.4)	1	3	0			
下痢	0				3	(10.3)	3	10	1	(6.7)	1	6
上腹部痛	0				0				2	(13.3)	2	12
腹部膨満	0				1	(3.4)	1	3	0			
慢性胃炎	0				1	(3.4)	1	3	0			
代謝および栄養障害	4	(12.9)	5	16	3	(10.3)	3	10	0			
食欲減退	4	(12.9)	5	16	3	(10.3)	3	10	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.2)	1	3	0				0			
口渇	1	(3.2)	1	3	0				0			
血液およびリンパ系障害	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
好塩基球増加症	1	(3.2)	1	3	0				0			
汎血球減少症	0				1	(3.4)	1	3	0			
心臓障害	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
頻脈	1	(3.2)	1	3	0				0			
第一度房室ブロック	0				1	(3.4)	1	3	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	1	(3.2)	2	6	0				0			
頭痛	1	(3.2)	2	6	0				0			
内分泌障害	1	(3.2)	1	3	0				0			
亜急性甲状腺炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
臨床検査	1	(3.2)	1	3	2	(6.9)	2	6	0			
体重減少	1	(3.2)	1	3	0				0			
リパーゼ増加	0				1	(3.4)	1	3	0			
肝機能検査値上昇	0				1	(3.4)	1	3	0			
眼障害	0				1	(3.4)	1	3	0			
糖尿病網膜症	0				1	(3.4)	1	3	0			
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(3.4)	1	3	0			
筋肉痛	0				1	(3.4)	1	3	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.3-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	31				29				15			
Exposure time (years)	32				31				16			
Events	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
代謝および栄養障害	1	(3.2)	1	3	0				0			
食欲減退	1	(3.2)	1	3	0				0			
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(3.4)	1	3	0			
硬膜下血腫	0				1	(3.4)	1	3	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.3-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	31			29			15		
Exposure time (years)	32			31			16		
Events	3 (9.7)	6	19	0			1 (6.7)	3	19
胃腸障害	2 (6.5)	2	6	0			0		
腹部不快感	2 (6.5)	2	6	0			0		
眼障害	1 (3.2)	1	3	0			0		
糖尿病性白内障	1 (3.2)	1	3	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	1	3	0			1 (6.7)	1	6
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.2)	1	3	0			0		
背部痛	0			0			1 (6.7)	1	6
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	1	3	0			1 (6.7)	2	12
脊椎圧迫骨折	1 (3.2)	1	3	0			0		
挫傷	0			0			1 (6.7)	1	6
手骨折	0			0			1 (6.7)	1	6
神経系障害	1 (3.2)	1	3	0			0		
坐骨神経痛	1 (3.2)	1	3	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.29.3-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	31			29			15		
Exposure time (years)	32			31			16		
Events	28 (90.3)	97	302	26 (89.7)	94	305	10 (66.7)	33	206
感染症および寄生虫症	18 (58.1)	27	84	16 (55.2)	32	104	9 (60.0)	11	69
上咽頭炎	12 (38.7)	18	56	12 (41.4)	20	65	4 (26.7)	5	31
インフルエンザ	2 (6.5)	2	6	2 (6.9)	3	10	1 (6.7)	1	6
咽頭炎	2 (6.5)	2	6	1 (3.4)	1	3	1 (6.7)	1	6
ヘリコバクター感染	1 (3.2)	1	3	0			0		
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
胃腸炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
気管支炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
百日咳	1 (3.2)	1	3	0			0		
ウイルス性角膜炎	0			1 (3.4)	1	3	0		
結膜炎	0			0			1 (6.7)	1	6
歯周炎	0			2 (6.9)	2	6	2 (13.3)	2	12
歯肉炎	0			3 (10.3)	4	13	0		
皮下組織膿瘍	0			0			1 (6.7)	1	6
膀胱炎	0			1 (3.4)	1	3	0		
胃腸障害	14 (45.2)	20	62	13 (44.8)	29	94	4 (26.7)	7	44
便秘	7 (22.6)	7	22	4 (13.8)	4	13	2 (13.3)	2	12
消化不良	2 (6.5)	2	6	0			0		
嘔吐	2 (6.5)	4	12	2 (6.9)	3	10	1 (6.7)	1	6
悪心	1 (3.2)	1	3	6 (20.7)	6	19	0		
胃炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
胃食道逆流性疾患	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
腰ヘルニア	1 (3.2)	1	3	0			0		
大腸ポリープ	1 (3.2)	1	3	0			0		
腹痛	1 (3.2)	1	3	0			0		
腹部不快感	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
バレット食道	0			1 (3.4)	1	3	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃潰瘍	0				1	(3.4)	1	3	0			
下痢	0				5	(17.2)	5	16	1	(6.7)	1	6
歯周病	0				1	(3.4)	1	3	0			
消化管メラノーシス	0				1	(3.4)	1	3	0			
上腹部痛	0				0				2	(13.3)	2	12
腹部膨満	0				1	(3.4)	1	3	0			
慢性胃炎	0				1	(3.4)	1	3	0			
裂孔ヘルニア	0				1	(3.4)	1	3	0			
肛門周囲痛	0				1	(3.4)	1	3	0			
齲歯	0				1	(3.4)	1	3	1	(6.7)	1	6
筋骨格系および結合組織障害	6	(19.4)	8	25	4	(13.8)	4	13	2	(13.3)	2	12
背部痛	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	1	(6.7)	1	6
顎関節症候群	1	(3.2)	1	3	0				0			
関節周囲炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
筋膜炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
腰部脊柱管狭窄症	1	(3.2)	1	3	0				0			
四肢痛	1	(3.2)	1	3	0				1	(6.7)	1	6
腱鞘炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
関節滲出液	0				1	(3.4)	1	3	0			
筋骨格硬直	0				1	(3.4)	1	3	0			
筋肉痛	0				1	(3.4)	1	3	0			
眼障害	5	(16.1)	5	16	3	(10.3)	3	10	2	(13.3)	4	25
糖尿病網膜症	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	0			
白内障	2	(6.5)	2	6	0				0			
角膜炎	1	(3.2)	1	3	0				1	(6.7)	2	12
眼筋麻痺	0				1	(3.4)	1	3	0			
眼精疲労	0				0				1	(6.7)	1	6
眼瞼湿疹	0				0				1	(6.7)	1	6
霰粒腫	0				1	(3.4)	1	3	0			
代謝および栄養障害	5	(16.1)	6	19	4	(13.8)	4	13	1	(6.7)	1	6
食欲減退	3	(9.7)	4	12	4	(13.8)	4	13	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高脂血症	1 (3.2)	1	3	0			1 (6.7)	1	6
脂質異常症	1 (3.2)	1	3	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	4 (12.9)	4	12	2 (6.9)	3	10	0		
偶発的過量投与	1 (3.2)	1	3	0			0		
熱中症	1 (3.2)	1	3	0			0		
裂傷	1 (3.2)	1	3	0			0		
靭帯捻挫	1 (3.2)	1	3	0			0		
挫傷	0			1 (3.4)	1	3	0		
節足動物咬傷	0			1 (3.4)	1	3	0		
皮下血腫	0			1 (3.4)	1	3	0		
神経系障害	4 (12.9)	5	16	1 (3.4)	3	10	0		
感覚鈍麻	1 (3.2)	1	3	0			0		
頚腕症候群	1 (3.2)	1	3	0			0		
頭痛	1 (3.2)	2	6	1 (3.4)	2	6	0		
浮動性めまい	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)	4	12	2 (6.9)	2	6	1 (6.7)	1	6
そう痒症	1 (3.2)	1	3	0			0		
環状紅斑	1 (3.2)	1	3	0			0		
湿疹	1 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	0		
皮膚嚢腫	1 (3.2)	1	3	0			0		
皮下出血	0			1 (3.4)	1	3	0		
皮膚乾燥	0			0			1 (6.7)	1	6
臨床検査	4 (12.9)	4	12	5 (17.2)	5	16	2 (13.3)	2	12
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	1	3	0			0		
血圧低下	1 (3.2)	1	3	0			0		
心電図ＳＴ部分上昇	1 (3.2)	1	3	0			0		
体重減少	1 (3.2)	1	3	0			0		
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0			0			1 (6.7)	1	6
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (3.4)	1	3	0		
リパーゼ増加	0			1 (3.4)	1	3	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg				Lira 1.8 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝機能検査値上昇	0				1	(3.4)	1	3	0			
心電図T波振幅減少	0				1	(3.4)	1	3	0			
尿中血陽性	0				1	(3.4)	1	3	0			
便潜血陽性	0				0				1	(6.7)	1	6
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.5)	2	6	3	(10.3)	3	10	0			
倦怠感	1	(3.2)	1	3	0				0			
口渇	1	(3.2)	1	3	0				0			
胸部不快感	0				1	(3.4)	1	3	0			
血管穿刺部位出血	0				1	(3.4)	1	3	0			
腋窩痛	0				1	(3.4)	1	3	0			
血管障害	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	2	(13.3)	2	12
高血圧	1	(3.2)	1	3	0				2	(13.3)	2	12
末梢静脈疾患	1	(3.2)	1	3	0				0			
内出血	0				1	(3.4)	1	3	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(6.5)	2	6	0				1	(6.7)	1	6
アレルギー性鼻炎	1	(3.2)	1	3	0				0			
口腔咽頭痛	1	(3.2)	1	3	0				0			
上気道の炎症	0				0				1	(6.7)	1	6
心臓障害	2	(6.5)	2	6	1	(3.4)	1	3	0			
右脚ブロック	1	(3.2)	1	3	0				0			
頻脈	1	(3.2)	1	3	0				0			
第一度房室ブロック	0				1	(3.4)	1	3	0			
精神障害	2	(6.5)	2	6	0				1	(6.7)	1	6
うつ病	1	(3.2)	1	3	0				0			
不眠症	1	(3.2)	1	3	0				1	(6.7)	1	6
血液およびリンパ系障害	1	(3.2)	1	3	1	(3.4)	1	3	0			
好塩基球増加症	1	(3.2)	1	3	0				0			
汎血球減少症	0				1	(3.4)	1	3	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P4 4224

	Oral sema 14 mg			Lira 1.8 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	1 (3.2)	1	3	0			0		
亀頭包皮炎	1 (3.2)	1	3	0			0		
内分泌障害	1 (3.2)	1	3	0			0		
亜急性甲状腺炎	1 (3.2)	1	3	0			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 (3.2)	1	3	1 (3.4)	1	3	1 (6.7)	1	6
肝の良性新生物	1 (3.2)	1	3	0			0		
大腸腺腫	0			0			1 (6.7)	1	6
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0			1 (3.4)	1	3	0		
肝胆道系障害	0			2 (6.9)	2	6	0		
肝機能異常	0			1 (3.4)	1	3	0		
肝障害	0			1 (3.4)	1	3	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.30.1　NN9924-4234

2.7.6.30.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID： NN9924-4234	
Clinicaltrials.gov identifier：NCT02827708 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1176-9230 IND number：114,464 EudraCT number：2015-005326-19
治験の標題： PIONEER-5－Renal impairment 中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象として、プラセボに対する経口セマグルチドの有効性及び安全性を検討する、26 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	
治験責任医師名： 本試験では、107 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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： 本試験は以下の 8 ヵ国の 107 施設で実施された： デンマーク：7 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） フィンランド：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） イスラエル：7 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ポーランド：2 施設（スクリーニング実施施設）／2 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ロシア連邦：19 施設（スクリーニング実施施設）／18 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） スウェーデン：6 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 英国：9 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：50 施設（スクリーニング実施施設）／40 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2016 年 9 月 20 日 終了日（主要）：2018 年 5 月 15 日 終了日（国際）：2018 年 5 月 15 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 7 月 11 日時点の臨床データベースに基づいている。	

報告書作成日：
2018年12月13日

本試験の科学的背景及び根拠：
本プラセボ対照試験は、試験への組入れ時にメトホルミン及びSUによる単独療法又は併用療法、Basalインスリンの単独療法、あるいはメトホルミンとBasalインスリンの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とし、経口セマグルチド14 mgの臨床的効果を評価するためにデザインされた。本試験は、第3a相開発プログラム（PIONEER）の一部であり、中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者における適応を裏付ける試験として実施された。
試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：
主要目的
- メトホルミン及びSUによる単独療法又は併用療法、Basalインスリンの単独療法、あるいはメトホルミンとBasalインスリンの併用療法を実施中の中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチド14 mgの1日1回投与の血糖コントロールに対する効果をプラセボと比較検討する。

副次的目的
- メトホルミン及びSUによる単独療法又は併用療法、Basalインスリンの単独療法、あるいはメトホルミンとBasalインスリンの併用療法を実施中の中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチド14 mgの1日1回投与の体重に対する効果をプラセボと比較検討する。
- メトホルミン及びSUによる単独療法又は併用療法、Basalインスリンの単独療法、あるいはメトホルミンとBasalインスリンの併用療法を実施中の中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチド14 mgの1日1回投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。

Estimand
有効性エンドポイントは、事前規定した2つのestimand（治療方針estimand及び仮想estimand）について評価した。これらのestimandは、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各estimandの目的は以下に示す。
有効性の各エンドポイントについて、主要estimand（治療方針estimand）及び副次的estimand（仮想estimand）を治験実施計画書で定義した。
主要estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含めた治療効果（経口セマグルチド14 mg vs.プラセボ）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。このestimandは、経口セマグルチドの対象集団レベルでの治療効果を推定することを目的としている。
副次的estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド14 mg vs.プラセボ）を評価する（on-treatmentの原則）。この仮想estimandは、達成可能な治療効果をレスキュー治療薬による交絡を排除して推定することを目的としている。これは、個別の患者に適用されるシナリオを反映している。

治験方法：
本試験は、メトホルミン及びSUによる単独療法又は併用療法、Basalインスリンの単独療法、あるいはメトホルミンとBasalインスリンの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない、中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とし、経口セマグルチドの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、26週間（8週間の用量漸増期間を含む）、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設、多国籍試験であった。
各被験者の最大の総試験参加期間は約33週間であり、2週間のスクリーニング期間、26週間の投与期間及

び 5 週間の事後調査期間が含まれた。被験者は、経口セマグルチド 14 mg 又はプラセボのいずれかに、1:1 の割合で無作為割り付けされた。無作為割り付けでは、スクリーニング時の腎機能及び糖尿病に対する基礎治療により層別化し、層別因子内で 2 つの群が均等に分布するようにした。
被験者は用量漸増法に従い、3 mg から投与を開始し、4 週間後に 7 mg、さらに 4 週間後に維持用量の 14 mg に漸増した。用量漸増はすべての投与群ついて盲検化された。投与条件については、以下の被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照のこと。
被験者は治験実施施設に 8 回来院することとした。加えて、無作為割り付けの 2 週間後に治験責任医師との 1 回の電話コンタクトが予定された。インスリンを投与している被験者では、5 回の電話コンタクトを実施し、3 つの血糖自己測定値に基づいてインスリン投与量の調節を行った。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することが可能であった。治験薬の投与を早期に中止した被験者や追加の糖尿病薬を開始した被験者を含めた、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためのあらゆる努力がなされた。

計画及び解析された被験者数：
計 324 例が無作為割り付けされるように計画された。721 例がスクリーニングを受け、324 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 96.9%が試験を完了した。
表 1　被験者の内訳

	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			721
Screening failures			397 (55.1)
Randomised	163	161	324
Exposed	163 (100)	161 (100)	324 (100)
Analysis sets			
Full analysis set	163 (100)	161 (100)	324 (100)
Safety analysis set	163 (100)	161 (100)	324 (100)
Treatment completers [1]	133 (81.6)	141 (87.6)	274 (84.6)
Without rescue medication	127 (77.9)	127 (78.9)	254 (78.4)
With rescue medication	6 (3.7)	14 (8.7)	20 (6.2)
Premature trial product discontinuation - primary reason	30 (18.4)	20 (12.4)	50 (15.4)
Exposed			
Adverse event(s)	24 (14.7)	10 (6.2)	34 (10.5)
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	1 (0.6)	3 (1.9)	4 (1.2)
Intention of becoming pregnant	0	0	0
Participation in another clinical trial [2]	0	0	0
Calcitonin value >=100 ng/L	0	0	0
Subject withdrawal from trial	0	2 (1.2)	2 (0.6)
Pregnancy	0	0	0
Other	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)
Not exposed			
Trial completers [3]	158 (96.9)	156 (96.9)	314 (96.9)
Completed treatment	132 (81.0)	141 (87.6)	273 (84.3)
Discontinued trial product	26 (16.0)	15 (9.3)	41 (12.7)
Withdrawal from trial - primary reason	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)
Lost to follow-up	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
Withdrawal by subject	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Other	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Died	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)

[1]: subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; [2]: simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; [3]: subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is

proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性。スクリーニングの 90 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.0%以上、9.5%以下（53 mmol/mol 以上、80 mmol/mol 以下）。中等度の腎機能障害〔推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上、59 mL/min/1.73 m^2 以下と定義〕。スクリーニング前 90 日の間、安定した投与量で以下の治療のいずれかを受けている。

- 以下の経口糖尿病薬 1～2 剤による治療
  - メトホルミン（1500 mg 以上又は最大耐用量：診療録の記載に基づく）
  - SU（各国の添付文書の最大承認用量の半量以上又は最大耐用量：診療録の記載に基づく）
- Basal インスリンの単独治療（インスリン グラルギン、インスリン デテミル、インスリン デグルデク又は NPH インスリンの 1 日総投与量の 20%の変化）
- メトホルミン（1500 mg 以上又は最大耐用量：診療録の記載に基づく）と Basal インスリン（インスリン グラルギン、インスリン デテミル、インスリン デグルデク又は NPH インスリンの 1 日総投与量の 20%の変化）の併用療法

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍超の被験者。急速に進行している腎疾患（急性糸球体腎炎等）を有する被験者（治験責任医師の判断による）又はネフローゼアルブミン尿（2200 mg/24 時間を超える、又は 2200 mg/g を超える）を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に全身性免疫抑制療法を行った被験者。スクリーニング前 90 日の間に、選択基準に記載された以外の糖尿病又は肥満に対する治療薬の投与を受けた被験者〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は除く〕。無自覚低血糖又は重大な低血糖を繰り返し発現する被験者（治験責任医師の判断による）。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者（無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する）。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設閉鎖、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7 及び 14 mg）は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：F2RC002（2017 年 7 月 13 日）、F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC045（2018 年 6 月 1 日）、F2RC004（2018 年 1 月 19 日）、F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、F2RC013（2018 年 3 月 3 日）、F2RC017（2018 年 3 月 7 日）、F2RC024（2018 年 7 月 1 日）。

糖尿病に対する基礎治療薬は、メトホルミン単独療法（1500 mg 以上又は最大耐用量）、スルホニルウレア薬（最大承認用量の半分以上又は最大耐用量）の単独療法又はメトホルミンとの併用療法、あるいは Basal インスリン（無作為割り付け時 20%減少、治験責任医師の判断により 10 週から 16 週まで、無作為割り付け前を超えない用量まで漸増の可能性あり）の単独療法又はメトホルミンとの併用療法。

投与期間：
26 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
すべてのプラセボ（経口投与）錠はセマグルチド錠（すべての用量）と外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。治験薬以外の経口薬は、治験薬の投与から 30 分以上あけて投与することとした。
プラセボ（経口投与）のロット番号（有効期限）：F2RC007（2018 年 2 月 4 日）、F2RC010（2018 年 2 月 4 日）、F2RC023（2018 年 6 月 27 日）。
糖尿病に対する基礎治療薬は、メトホルミン単独療法（1500 mg 以上又は最大耐用量）、スルホニルウレア薬（最大承認用量の半分以上又は最大耐用量）の単独療法又はメトホルミンとの併用療法、あるいは Basal インスリン（無作為割り付け時に投与量を 20%減量する。10～16 週は治験責任医師の判断により無作為割り付け前の用量を超えない増量は可）の単独療法又はメトホルミンとの併用療法。

評価基準：有効性
プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量。
検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）のベースラインから 26 週までの変化量。
補足的セカンダリーエンドポイント：血糖コントロール（空腹時血糖値、HbA1c の目標値及び複合エンドポイントの達成の有無、ならびに追加の糖尿病薬を開始するまでの時間）、体重［体重の変化（%）、体重減少の目標値達成の有無、BMI、ウエスト周囲径）、空腹時脂質及び C 反応性蛋白（CRP）］

評価基準：安全性
安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数。重大な又は血糖値確定症候性低血糖の件数、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ）、抗セマグルチド抗体、心電図、身体所見及び眼の検査。

統計手法：
解析対象集団
ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。
最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。
安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分に実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間
有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間**
  - 無作為割り付け日を起点とする。
  - レスキュー治療薬の投与を開始及び／又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間を含む。
- **On-treatment 観察期間**
  - 治験薬の初回投与日を起点とする。
  - レスキュー治療薬の投与開始後の期間を含み、
  - 治験薬の投与を早期に中止した後の期間は含まない。
- **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間**
  - 治験薬の初回投与日を起点とする。
  - レスキュー治療薬の投与開始後及び／又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間は含まない。

有効性エンドポイントについて、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観

察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析に寄与する被験者のデータが決定された。ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。解析に用いる観察期間（on-treatment 観察期間及びレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間）外に収集されたベースライン値以外のデータは欠測とみなされた。

症例数の算出

症例数は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、治療方針 estimand を用いて経口セマグルチド 14 mg のプラセボに対する優越性を検証するための検出力 90%以上を確保するように設定した。症例数の算出は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）の結果に基づいており、セマグルチド（皮下投与）第 2 相試験（NN9535-1821）の結果も参照した。324 例が 1:1 の割合で無作為割り付けされるように計画された。

エンドポイント及び統計解析

検証的エンドポイント

プライマリーエンドポイント：HbA1c（%）のベースラインから 26 週までの変化量

主要解析において、プライマリーエンドポイントは、治療方針 estimand について、FAS を対象として in-trial 観察期間のデータに基づき解析した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群及び地域をカテゴリカルな固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析された。事前に規定した 3 つの感度分析は、治療方針 estimand についての主要解析の結論の安定性を検討するために実施した。Pattern mixture モデルに基づいた 2 つの感度分析では、主要解析と異なる欠測データの仮定を用いた。主要解析の統計的推定を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するために、tipping point 解析を実施した。

さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS を対象としてレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。副次的 estimand の主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づいた。この解析では、26 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。また、カテゴリカルな固定効果（投与群及び地域）及び共変量（ベースライン HbA1c）を独立変数として含め、いずれの変数も来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者からの測定値は独立と仮定し、無構造共分散行列を用いた。Tipping point 解析が、仮想 estimand の感度分析として事前に規定された。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）のベースラインから 26 週までの変化量

各 estimand について、検証的セカンダリー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手法で解析されるが、モデルではベースラインの体重を共変量として含めた。

統計的検定方法及び仮説：治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価における検定の多重性に対し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に優越性が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント

全般的に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、各 estimand について解析した。連続値のエンドポイントについてはプライマリーエンドポイントと同様な手法で解析を行った。2 値のエンドポイントについては、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。

表 2　被験者背景及びベースライン特性（FAS）

	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	163	161	324
Sex			
N	163 (100)	161 (100)	324 (100)
Female	80 (49.1)	88 (54.7)	168 (51.9)
Male	83 (50.9)	73 (45.3)	156 (48.1)
Age group (years)			
N	163 (100)	161 (100)	324 (100)
18 <= to < 65	26 (16.0)	39 (24.2)	65 (20.1)
65 <= to < 75	79 (48.5)	73 (45.3)	152 (46.9)
75 <= to < 85	51 (31.3)	48 (29.8)	99 (30.6)
85 <=	7 (4.3)	1 (0.6)	8 (2.5)
Race			
N	163 (100)	161 (100)	324 (100)
White	158 (96.9)	152 (94.4)	310 (95.7)
Black or African American	4 (2.5)	9 (5.6)	13 (4.0)
Asian	1 (0.6)	0	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m^2)			
N	163 (100)	161 (100)	324 (100)
Normal (90 <=)	0	0	0
Mild RI (60 <= to < 90)	15 (9.2)	16 (9.9)	31 (9.6)
Moderate RI (30 <= to < 60)	143 (87.7)	142 (88.2)	285 (88.0)
Severe RI (15 <= to < 30)	5 (3.1)	3 (1.9)	8 (2.5)
End-stage renal disease (< 15)	0	0	0
Urinary albumin to creatinine ratio (mg/g)			
N	163 (100)	161 (100)	324 (100)
Normal to mildly increased (< 30)	96 (58.9)	105 (65.2)	201 (62.0)
Moderately increased (30 <= to <= 300)	44 (27.0)	25 (15.5)	69 (21.3)
Severely increased (> 300)	22 (13.5)	26 (16.1)	48 (14.8)
Unclassified	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.9)
Age, years	71 (8)	70 (8)	70 (8)
HbA1c, %	8.0 (0.7)	7.9 (0.7)	8.0 (0.7)
HbA1c, mmol/mol	64 (8)	63 (8)	64 (8)
Fasting plasma glucose, mmol/L	9.08 (2.65)	9.07 (2.77)	9.08 (2.71)
Fasting plasma glucose, mg/dL	163.6 (47.7)	163.5 (50.0)	163.5 (48.8)
Duration of diabetes, years	14.1 (8.6)	13.9 (7.4)	14.0 (8.0)
Body weight, kg	91.3 (17.8)	90.4 (17.5)	90.8 (17.6)
Body mass index, kg/m^2	32.2 (5.4)	32.6 (5.5)	32.4 (5.4)
Waist circumference, cm	106.8 (13.9)	107.9 (12.8)	107.3 (13.3)

Abbreviations: N: number of subjects, %: proportion of subjects, SD: standard deviation, BMI: Body Mass Index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, FPG: fasting plasma glucose, RI: renal impairment, sema: semaglutide.

有効性の結果：

本試験では、試験への組入れ時にメトホルミン及び SU による単独療法又は併用療法、Basal インスリンの単独療法、あるいはメトホルミンと Basal インスリンの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない、中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とし、プラセボを対照として経口セマグルチド 14 mg の有効性を推定した。治療方針 estimand は主要 estimand であり、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含むプラセ

ボに対する経口セマグルチド 14 mg の治療効果を反映している（ITT の原則）。仮想 estimand（on-treatment の原則）は、レスキュー治療薬の影響を排除した上で、治験薬による治療中の被験者における治療効果を反映している。検証的評価は治療方針 estimand に基づいた。

血糖コントロール（主要目的）

血糖コントロールに関するエンドポイントの結果を表 3 に示す。その結論について以下に要約する。

HbA1cのベースラインから26週までの変化量（プライマリーエンドポイント）

- 中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者において、HbA1cの低下について、経口セマグルチド14 mg のプラセボに対する優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。

仮想 estimand で推定された治療効果にレスキュー治療薬による交絡の影響はない（なお、レスキュー治療薬の使用頻度はプラセボ群に無作為割り付けされた被験者で高かった）。したがって、予想されたとおり、プラセボと比較した経口セマグルチドの HbA1c に対する効果は、仮想 estimand と比較して治療方針 estimand で小さかった。

この他の血糖コントロールに関する有効性エンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1cにおける経口セマグルチド14 mgのプラセボに対する優越性は、血糖コントロールに関連したセカンダリーエンドポイントによって裏付けられた。
- 米国糖尿病学会（ADA）及び米国臨床内分泌学会（AACE）のHbA1cの治療目標値を達成した被験者の割合、ならびに2値の複合エンドポイントを達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド14 mg群で高かった。各目標値及び複合エンドポイントに関するオッズ比（推定値）に基づくと、経口セマグルチド14 mg群とプラセボ群との間にみられた違いは統計的に有意であった。
- プラセボ群と比較して経口セマグルチド14 mg群において、空腹時血糖値の低下量は統計的に有意に大きかった。
- 追加の糖尿病薬及びレスキュー治療薬の使用はプラセボ群と比較して経口セマグルチド14 mg群において少なかった。しかしながら、これらの薬剤を開始するまでの時間に投与群間で統計的に有意な違いはみられなかった。

表 3　血糖コントロールに関するエンドポイントの結果（FAS）

	Oral sema 14 mg	Placebo
Number of subjects	163	161
HbA1c (%) - primary endpoint		
Baseline (mean, (SD)) [1]	8.0 (0.7)	7.9 (0.7)
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 26 (%-points)	-1.0	-0.2
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-0.8 [-0.1; -0.6], p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 26 (%-points)	-1.1	-0.1
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-1.0 [-1.2; -0.8], p-value: <0.0001	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand		
Subjects (%) achieving HbA1c <7% [1]	57.8	22.6
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	5.50 [3.20; 9.44], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c =<6.5% [1]	39.0	7.7
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	9.45 [4.54; 19.65], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and without body weight gain [1]	50.6	17.4
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	5.74 [3.25; 10.16], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c reduction >=1%-point and weight loss >=3% [1]	39.0	7.7
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	7.96 [3.99; 15.92], p-value: <0.0001	

Fasting plasma glucose (mmol/L)		
Baseline (mean, SD)) [1]	9.08 (2.65)	9.07 (2.77)
Change at week 26 (mmol/L) [2]	-1.54	-0.37
Estimated treatment difference (mmol/L [95% CI])	-1.17 [-1.70; -0.65], p-value: <0.0001	
Additional anti-diabetic medication - treatment policy estimand		
Subjects initiating treatment (N (%)) [1]	12 (7.4%)	21 (13.0%)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]	0.64 [0.34; 1.23)], p-value: 0.1834	
Rescue medication - hypothetical estimand		
Subjects initiating treatment (N (%))[1]	7 (4.3%)	16 (9.9%)
Time to initiation (HR, [95%CI]) [2]	0.43 [0.17; 1.04], p-value: 0.0610	

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio.

体重（副次的目的）

体重に関するエンドポイントの結果を表 4 に示す。その結論について以下に要約する。

体重のベースラインから 26 週の変化量（検証的セカンダリーエンドポイント）

- 中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者において、体重の減少について、経口セマグルチド14 mgのプラセボに対する優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。

この他の体重に関するエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 体重における経口セマグルチド14 mgのプラセボに対する優越性は、体重に関連した有効性のセカンダリーエンドポイントによって裏付けられた。
- 体重減少率が5%以上又は10%以上を達成した被験者の割合は、プラセボと比較して経口セマグルチド14 mgで高かった。各目標値に関するオッズ比（推定値）に基づくと、経口セマグルチド14 mgとプラセボ群との間にみられた違いは統計的に有意であった。
- 経口セマグルチド14 mgにおいて、BMI及びウエスト周囲径に統計的に有意な低下がみられた。

表 4　体重に関するエンドポイントの結果（FAS）

	Oral sema 14 mg	**Placebo**
Number of subjects	163	161
Body weight (kg) - secondary endpoint		
Baseline (mean), SD)) [1]	91.3 (17.8)	90.4 (17.5)
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 26 (kg)	-3.4	-0.9
Estimated treatment difference (kg [95% CI])	-2.5 [-3.2; -1.8], p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 26 (kg)	-3.7	-1.1
Estimated treatment difference (kg [95% CI])	-2.7 [-3.5; -1.9], p-value: <0.0001	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand		
Subjects (%) achieving body weight reduction >=5% [1]	35.7	9.7
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	5.40 [2.85; 10.25], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving body weight reduction >=10% [1]	8.4	0.0
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	28.48 [2.34; 346.5], p-value: 0.0086	
Body weight (% change)		
Baseline (mean (SD)) [1]	-0.58 (2.21)	-0.06 (1.77)
Change at week 26 (%) [2]	-3.7	-0.9
Estimated treatment difference (kg/m2) [95% CI])	-2.7 [-3.6; -1.9], p-value: <0.0001	
Body mass index (kg/m2)		
Baseline (mean (SD)) [1]	32.2 (5.4)	32.6 (5.5)
Change at week 26 (kg/m2) [2]	-1.2	-0.3
Estimated treatment difference (kg/m2) [95% CI])	-0.9 [-1.2; -0.7], p-value: <0.0001	

Waist circumference (cm)		
Baseline (mean (SD)) [1]	106.8 (13.9)	107.9 (12.8)
Change at week 26 (cm) [2]	-2.8	-0.6
Estimated treatment difference (cm [95% CI])	-2.2 [-3.2; -1.2], p-value: <0.0001	

[1]: observed values; [2]: estimated values; %: proportion of subjects.

この他の補足的セカンダリーエンドポイントに関するエンドポイントの結果を表 5 に示す。その結論について以下に要約する。

- 経口セマグルチド14 mg群において、中性脂肪の低下量が統計的に有意に大きかったのを除き、空腹時血中脂質は、いずれの投与群においてもベースラインから26週にかけて概ね安定していた。この他の空腹時脂質において、投与群間に違いはみられなかった。
- CRP値は経口セマグルチド14 mg群で低下し、プラセボ群では一定だったが、統計的に有意な変化ではなかった。

表 5　空腹時脂質及び CRP に関する結果（FAS）

	Oral sema 14 mg	**Placebo**
Number of subjects	163	161
Other endpoints - treatment policy estimand		
Fasting blood lipids		
Total cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	4.38 (24.9)	4.44 (29.6)
Ratio to baseline at week 26 [2]	0.96	1.00
Estimated treatment ratio	0.96 [0.92; 1.00], p-value: 0.0790	
LDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	2.27 (40.1)	2.29 (47.2)
Ratio to baseline at week 26 [2]	0.97	0.99
Estimated treatment ratio	0.98 [0.91; 1.05], p-value: 0.4954	
HDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	1.07 (24.7)	1.08 (22.2)
Ratio to baseline at week 26 [2]	1.02	1.2
Estimated treatment ratio	1.01 [0.97; 1.04], p-value: 0.7391	
Triglycerides (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	1.99 (52.8)	2.05 (53.2)
Ratio to baseline at week 26 [2]	0.86	0.96
Estimated treatment ratio	0.89 [0.83; 0.97], p-value: 0.0044	
C-reactive protein (mg/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	2.96 (148.1)	3.14 (135.1)
Ratio to baseline at week 26 [2]	0.84	1.01
Estimated treatment ratio	0.83 [0.67; 1.03], p-value: 0.0881	

[1]: observed values; [2]: estimated values; geom: geometric; CV: coefficient of variation

患者報告アウトカム

- SF-36v2（アキュート版）の日常役割機能（身体）のスコア、体の痛みのスコア、社会生活機能のスコア及び身体的側面のQOLサマリースコア（PCS）のベースラインからの変化量は、経口セマグルチド14 mgで統計的に有意に改善した。
- 糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）の質問2（血糖値が望ましくないほど低いと感じたこと）について、経口セマグルチド14 mg群で統計的に有意に改善した。

安全性の結果：

中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の本試験において、経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与による治療はプラセボの 1 日 1 回投与と比較して安全で、忍容性は良好であった。安全

性及び忍容性プロファイルはその他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。
安全性の評価では on-treatment 観察期間が治験薬投与下の有害事象を反映することから本観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

有害事象（安全性領域の有害事象を含む）

有害事象（事前規定した安全性領域の有害事象を含む）の要約を表 6 に示す。

- 有害事象を1件以上発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド14 mg群で高かった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の事象はほとんどなかった。
- 重篤な有害事象を報告した被験者の割合は経口セマグルチド14 mg群とプラセボ群で同様であった。
- 試験期間中経口セマグルチド14 mg群の1例（イベント判定委員会が確認した死因：急性心筋梗塞）及びプラセボ群の2例（イベント判定委員会が確認した死因：心臓突然死が1例、不明が1例）が死亡した。
- 有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド14 mg群で高かった。この違いは、胃腸障害の有害事象によるものであった。
- 胃腸障害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経口セマグルチド14 mg群で高かった。この違いは、悪心、便秘、嘔吐、下痢、消化不良及び異なる種類の腹痛や不快感の発現件数がより多く発現したことによるものであった。このうち、悪心が最も多く、経口セマグルチド14 mg群で19%及びプラセボ群で7.5%であった。悪心の大部分は軽度又は中等度であり、いずれも非重篤であった。
- 糖尿病網膜症及びその関連事象は少なかった〔経口セマグルチド14 mg群：5例（3.1%）6件、プラセボ群：2例（1.2%）2件〕。いずれの事象も非重篤で、治療が必要とされた事象はなかった。
- 肝及び胆嚢に関連する事象、イベント判定委員会により確定した急性腎障害、イベント判定委員会により確定した心血管系事象の発現件数は少なかった。
- この他の安全性領域のいずれにおいても投与群間に違いはみられなかった。

表 6　有害事象（安全性領域の有害事象を含む）（SAS）

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years) - OT	89				90			
Observation time (years) - IT	95				96			
Overview of adverse events								
Total number of events - OT	120	(73.6)	463	523	105	(65.2)	331	368
Serious adverse events - OT	17	(10.4)	28	32	17	(10.6)	24	27
Non-serious adverse events - OT	119	(73.0)	435	491	101	(62.7)	307	341
Severe - OT	10	(6.1)	15	17	15	(9.3)	19	21
Probable related [1] - OT	33	(20.2)	75	85	6	(3.7)	7	8
Fatal - IT	1	(0.6)	1	1	2	(1.2)	2	2
Drug withdrawn - OT	24	(14.7)	35	40	8	(5.0)	10	11
Safety focus areas [2]								
Gastrointestinal disorders - OT	73	(44.8)	173	195	27	(16.8)	57	63
Renal disorders - OT	4	(2.5)	6	7	3	(1.9)	3	3
Hepatic disorders - OT	2	(1.2)	2	2	0			
Gallbladder-related disorders - OT	2	(1.2)	2	2	0			
Pancreatitis - OT	0				0			
Cardiovascular disorders - IT	17	(10.4)	19	20	11	(6.8)	13	14
Neoplasms - IT	7	(4.3)	7	7	7	(4.3)	10	10
Malignant neoplasms - IT	3	(1.8)	3	3	3	(1.9)	3	3
Diabetic retinopathy [3] - IT	5	(3.1)	6	6	2	(1.2)	2	2
Lactic acidosis - OT	0				0			
Immunogenicity - OT	0				5	(3.1)	6	7

Rare events - IT	5 (3.1)	6	6	6 (3.7)	6	6
Overdose - OT	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
Medication errors - OT	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
Abuse and misuse - OT	0			0		
Susp. trans. of infectious agent - OT	0			0		

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events; [3]: diabetic retinopathy and related complications
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial; Susp. trans.: suspected transmission.

低血糖

低血糖を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群において高かった（表 7）。本試験において、重大な低血糖は認められなかった。

表 7　低血糖（SAS）

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Severe or BG-confirmed symptomatic [1]	9	(5.5)	17	19	3	(1.9)	3	3
Estimated odds ratio [2]	3.13 [0.98; 10.00], p-value: 0.0541							
ADA classification [1]	41	(25.5)	132	149	27	(16.8)	58	64
Severe	0				0			

[1]: observed values; [2]: estimated values; BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode; E: number of episodes; R: episodes per 100 years of exposure; ADA: American Diabetes Association.

臨床検査項目の評価

経口セマグルチド 14 mg 群では、アミラーゼ及びリパーゼが上昇したが、プラセボ群ではわずかに低下した。それぞれの群間の比〔経口セマグルチド 14 mg/プラセボ〕の推定値から、群間の違いは統計的に有意であった（表 8）。しかしながら、これらの上昇は臨床的に問題となる有害事象ではなかった。

表 8　アミラーゼ及びリパーゼ（SAS）

	Oral sema 14 mg	Placebo
Amylase (U/L) - OT		
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	60 (42.6)	60 (48.9)
Ratio to baseline at week 26 [2]	1.07	0.99
Estimated treatment ratio	1.08 [1.03; 1.14], p-value: 0.0035	
Lipase (U/L) - OT		
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	41 (67.7)	42 (75.5)
Ratio to baseline at week 26 [2]	1.14	0.95
Estimated treatment ratio	1.20 [1.07; 1.34], p-value: 0.0015	

[1]: observed values; [2) estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.

プラセボ群の 1 例においてクレアチニンキナーゼの一時的な上昇（基準範囲上限の 10 倍超）がみられた。この他の臨床検査パラメータ（注目すべき安全性領域の一部として特に評価された eGFR、肝のパラメータ、カルシトニン）に変化はみられなかった。

バイタルサイン

経口セマグルチド 14 mg 群による治療により血圧が低下した。この変化量とプラセボ群でみられた変化量に統計的に有意な違いが認められた（表 9）。脈拍数は、経口セマグルチド 14 mg 群でわずかに増加した。この変化量とプラセボ群でみられた変化量に統計的に有意な違いが認められた（表 9）。

表 9　血圧及び脈拍数（SAS）

	Oral sema 14 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	139 (16)	137 (15)
Change at week 26 [2]	-7	-0
Estimated treatment difference	-7 [-9; -4], p value: p-value: <0.0001	
Diastolic blood pressure (mmHg) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	77 (10)	78 (9)
Change at week 26 [2]	-2	1
Estimated treatment difference	-3 [-5; -1], p-value: 0.0018	
Pulse rate (beats/min) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	69 (11)	72 (10)
Change at week 26 [2]	1	0
Estimated treatment difference	1 [-1; 2], p-value: 0.5648	

[1]: observed values; [2) estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix.

抗セマグルチド抗体

経口セマグルチド 14 mg 群の 1 例において、ベースライン、4 週及び 31 週で抗セマグルチド抗体陽性が認められたが、8 週、14 週及び 26 週は陽性ではなかった。陽性時にこれらの抗体は内因性 GLP-1 に対する交叉反応を示したが、いずれも *in-vitro* で内因性 GLP-1 及びセマグルチドに対する中和作用は認められなかった。プラセボ群において抗セマグルチド抗体陽性を示した被験者はいなかった。

心電図、眼の検査及び身体所見

心電図の結果に関して、経口セマグルチド 14 mg 群とプラセボ群で違いはみられなかった。眼の検査について、ベースライン及び投与終了時（26 週）のいずれにおいても、経口セマグルチド 14 mg 群の数例で「異常、臨床的に問題あり」が認められたが、プラセボ群ではみられなかった。「異常、臨床的に問題あり」と判定された身体所見又は「異常、臨床的に問題あり」への変化を有する被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で差はみられなかった。

全体の結論：

本試験では、試験への組入れ時にメトホルミン及び SU による単独療法又は併用療法、Basal インスリンの単独療法、あるいはメトホルミンと Basal インスリンの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない、中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者において、26 週での血糖コントロールの改善及び体重の減少について、経口セマグルチド 14 mg のプラセボに対する優越性を検証した。

26 週間の本試験において、経口セマグルチド 14 mg による治療は、プラセボと比較して安全で忍容性は良好であり、安全性及び忍容性プロファイルはその他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.30.2 有害事象

表2.7.6.30.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Events	120	(73.6)	463	523	105	(65.2)	331	368
胃腸障害	73	(44.8)	173	195	27	(16.8)	57	63
悪心	31	(19.0)	38	43	12	(7.5)	12	13
便秘	19	(11.7)	23	26	6	(3.7)	6	7
嘔吐	19	(11.7)	29	33	2	(1.2)	2	2
下痢	17	(10.4)	24	27	6	(3.7)	16	18
消化不良	16	(9.8)	20	23	2	(1.2)	2	2
腹痛	7	(4.3)	7	8	2	(1.2)	2	2
腹部不快感	4	(2.5)	5	6	2	(1.2)	2	2
胃食道逆流性疾患	3	(1.8)	3	3	1	(0.6)	1	1
上腹部痛	3	(1.8)	3	3	1	(0.6)	1	1
おくび	2	(1.2)	2	2	0			
鼓腸	2	(1.2)	2	2	2	(1.2)	2	2
口内乾燥	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
腹部膨満	2	(1.2)	2	2	0			
慢性胃炎	2	(1.2)	2	2	0			
胃炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
胃食道括約筋機能不全	1	(0.6)	1	1	0			
口蓋障害	1	(0.6)	1	1	0			
痔核	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
十二指腸胃逆流	1	(0.6)	1	1	0			
唾液腺腫瘤	1	(0.6)	1	1	0			
腸憩室	1	(0.6)	1	1	0			
便習慣変化	1	(0.6)	1	1	0			
裂孔ヘルニア	1	(0.6)	1	1	0			
肛門ポリープ	1	(0.6)	1	1	0			
齲歯	1	(0.6)	1	1	0			
胃潰瘍	0				1	(0.6)	1	1
下腹部痛	0				1	(0.6)	1	1
歯痛	0				2	(1.2)	2	2
食道炎	0				1	(0.6)	1	1
直腸出血	0				1	(0.6)	1	1
嚥下痛	0				1	(0.6)	1	1
肛門皮膚垂	0				1	(0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	34	(20.9)	51	58	50	(31.1)	80	89
上咽頭炎	5	(3.1)	5	6	4	(2.5)	6	7
尿路感染	5	(3.1)	8	9	8	(5.0)	8	9
インフルエンザ	4	(2.5)	4	5	6	(3.7)	6	7
歯感染	3	(1.8)	3	3	0			
ウイルス感染	2	(1.2)	2	2	0			
ウイルス性気道感染	2	(1.2)	2	2	4	(2.5)	4	4
胃腸炎	2	(1.2)	2	2	0			
気管支炎	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	2	2
上気道感染	2	(1.2)	3	3	8	(5.0)	8	9
帯状疱疹	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
ウイルス性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	2	2
医療機器関連感染	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
感染	1	(0.6)	1	1	0			
気管炎	1	(0.6)	1	1	0			
急性副鼻腔炎	1	(0.6)	1	1	0			
限局性感染	1	(0.6)	1	1	0			
細菌性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	0			
細菌性咽頭炎	1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure. MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳管炎	1 (0.6)	1	1	0		
体部白癬	1 (0.6)	1	1	0		
胆道性敗血症	1 (0.6)	1	1	0		
中咽頭カンジダ症	1 (0.6)	1	1	0		
皮膚カンジダ	1 (0.6)	1	1	0		
鼻炎	1 (0.6)	1	1	4 (2.5)	4	4
副鼻腔炎	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	2	2
蜂巣炎	1 (0.6)	1	1	3 (1.9)	3	3
慢性腎盂腎炎	1 (0.6)	1	1	0		
膀胱炎	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
ウイルス性上気道感染	0			2 (1.2)	2	2
ウイルス性鼻炎	0			1 (0.6)	1	1
カンジダ感染	0			1 (0.6)	1	1
ライノウイルス感染	0			1 (0.6)	1	1
咽頭炎	0			1 (0.6)	1	1
下気道感染	0			3 (1.9)	4	4
外耳炎	0			1 (0.6)	1	1
感染性湿疹	0			1 (0.6)	1	1
眼感染	0			1 (0.6)	1	1
憩室炎	0			1 (0.6)	1	1
結膜炎	0			2 (1.2)	3	3
歯肉炎	0			1 (0.6)	1	1
歯膿瘍	0			1 (0.6)	1	1
術後創感染	0			1 (0.6)	1	1
処置後感染	0			1 (0.6)	1	1
大腸菌性尿路感染	0			1 (0.6)	1	1
注射部位膿瘍	0			1 (0.6)	1	1
動脈硬化性壊疽	0			1 (0.6)	1	1
尿路性敗血症	0			1 (0.6)	1	1
敗血症	0			1 (0.6)	1	1
皮膚真菌感染	0			1 (0.6)	1	1
毛巣嚢胞	0			1 (0.6)	1	1
毛包炎	0			1 (0.6)	2	2
咬傷感染	0			1 (0.6)	1	1
扁桃炎	0			1 (0.6)	1	1
臨床検査	28 (17.2)	29	33	13 (8.1)	17	19
リパーゼ増加	7 (4.3)	7	8	3 (1.9)	4	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.5)	4	5	4 (2.5)	4	4
糸球体濾過率減少	3 (1.8)	3	3	0		
血中カリウム増加	2 (1.2)	2	2	2 (1.2)	2	2
血中カルシトニン増加	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
体重減少	2 (1.2)	2	2	0		
膵酵素増加	2 (1.2)	2	2	0		
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1	1	0		
血小板数増加	1 (0.6)	1	1	0		
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	1	1	0		
血中ブドウ糖異常	1 (0.6)	1	1	0		
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1	1	0		
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.6)	1	1	0		
白血球数減少	1 (0.6)	1	1	0		
ヘモグロビン増加	0			1 (0.6)	1	1
冠動脈コンピュータ断層撮影異常	0			1 (0.6)	1	1
血圧上昇	0			1 (0.6)	1	1
血中尿酸増加	0			1 (0.6)	1	1
単球数異常	0			1 (0.6)	1	1
尿中アルブミン陽性	0			1 (0.6)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	24 (14.7)	26	29	21 (13.0)	34	38

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
関節痛	4 (2.5)	4	5	6 (3.7)	8	9
変形性関節症	4 (2.5)	4	5	1 (0.6)	1	1
筋肉痛	3 (1.8)	3	3	1 (0.6)	1	1
滑液包炎	2 (1.2)	2	2	0		
筋痙縮	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
リウマチ性多発筋痛	1 (0.6)	1	1	0		
滑液嚢腫	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
関節腫脹	1 (0.6)	1	1	3 (1.9)	3	3
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
筋骨格痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
筋力低下	1 (0.6)	1	1	0		
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1	1	0		
四肢痛	1 (0.6)	1	1	3 (1.9)	3	3
側腹部痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
背部痛	1 (0.6)	1	1	9 (5.6)	9	10
変形性脊椎症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
仙腸骨炎	0			1 (0.6)	1	1
弾発指	0			1 (0.6)	1	1
代謝および栄養障害	20 (12.3)	28	32	13 (8.1)	13	14
食欲減退	11 (6.7)	12	14	0		
高カリウム血症	2 (1.2)	3	3	4 (2.5)	4	4
高尿酸血症	2 (1.2)	2	2	0		
痛風	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
２型糖尿病	1 (0.6)	1	1	0		
高コレステロール血症	1 (0.6)	1	1	0		
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	1	1	0		
脂質異常症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
食物嫌悪	1 (0.6)	1	1	0		
脱水	1 (0.6)	1	1	0		
低カリウム血症	1 (0.6)	1	1	0		
低リン酸血症	1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病	1 (0.6)	1	1	0		
高カルシウム血症	0			1 (0.6)	1	1
高血糖	0			4 (2.5)	4	4
低ナトリウム血症	0			1 (0.6)	1	1
糖尿病性代謝代償不全	0			1 (0.6)	1	1
神経系障害	18 (11.0)	26	29	18 (11.2)	34	38
頭痛	10 (6.1)	13	15	8 (5.0)	21	23
浮動性めまい	4 (2.5)	6	7	3 (1.9)	4	4
一過性全健忘	1 (0.6)	1	1	0		
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	1	1	0		
緊張性頭痛	1 (0.6)	1	1	0		
構語障害	1 (0.6)	1	1	0		
出血性卒中	1 (0.6)	1	1	0		
神経根痛	1 (0.6)	1	1	0		
嗜眠	1 (0.6)	1	1	0		
感覚障害	0			1 (0.6)	1	1
虚血性脳卒中	0			1 (0.6)	1	1
坐骨神経痛	0			1 (0.6)	1	1
錯感覚	0			1 (0.6)	1	1
自律神経失調	0			1 (0.6)	1	1
振動覚低下	0			1 (0.6)	1	1
糖尿病性ニューロパチー	0			1 (0.6)	1	1
梨状筋症候群	0			1 (0.6)	1	1
肋間神経痛	0			1 (0.6)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	15 (9.2)	18	20	7 (4.3)	11	12

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
転倒	6 (3.7)	6	7	2 (1.2)	3	3
過量投与	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
眼部化学的損傷	1 (0.6)	1	1	0		
挫傷	1 (0.6)	1	1	0		
四肢圧挫損傷	1 (0.6)	1	1	0		
処置後出血	1 (0.6)	1	1	0		
上顆炎	1 (0.6)	1	1	0		
軟部組織損傷	1 (0.6)	1	1	0		
肉離れ	1 (0.6)	1	1	0		
裂傷	1 (0.6)	1	1	0		
肋骨骨折	1 (0.6)	1	1	0		
腱損傷	1 (0.6)	1	1	0		
靭帯捻挫	1 (0.6)	1	1	0		
血管偽動脈瘤	0			1 (0.6)	1	1
脊椎圧迫骨折	0			1 (0.6)	1	1
脊椎骨折	0			1 (0.6)	1	1
足骨折	0			2 (1.2)	2	2
恥骨骨折	0			1 (0.6)	1	1
動物咬傷	0			1 (0.6)	1	1
腎および尿路障害	13 (8.0)	18	20	6 (3.7)	7	8
腎機能障害	3 (1.8)	4	5	1 (0.6)	1	1
慢性腎臓病	3 (1.8)	4	5	0		
急性腎障害	2 (1.2)	2	2	2 (1.2)	2	2
夜間頻尿	2 (1.2)	2	2	0		
ミクロアルブミン尿	1 (0.6)	1	1	0		
神経因性膀胱	1 (0.6)	1	1	0		
蛋白尿	1 (0.6)	1	1	0		
尿閉	1 (0.6)	1	1	0		
頻尿	1 (0.6)	2	2	0		
血尿	0			1 (0.6)	1	1
腎結石症	0			1 (0.6)	1	1
腎嚢胞	0			2 (1.2)	2	2
血管障害	12 (7.4)	12	14	10 (6.2)	10	11
高血圧	3 (1.8)	3	3	7 (4.3)	7	8
高血圧クリーゼ	3 (1.8)	3	3	1 (0.6)	1	1
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.2)	2	2	0		
静脈瘤	1 (0.6)	1	1	0		
大動脈硬化症	1 (0.6)	1	1	0		
低血圧	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
末梢動脈瘤	1 (0.6)	1	1	0		
心臓障害	11 (6.7)	15	17	10 (6.2)	14	16
急性心筋梗塞	2 (1.2)	2	2	0		
狭心症	2 (1.2)	2	2	0		
心房細動	2 (1.2)	2	2	3 (1.9)	3	3
不安定狭心症	2 (1.2)	2	2	0		
右脚ブロック	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
冠動脈疾患	1 (0.6)	1	1	0		
左室機能不全	1 (0.6)	1	1	0		
上室性期外収縮	1 (0.6)	1	1	0		
心不全	1 (0.6)	1	1	0		
心房粗動	1 (0.6)	1	1	0		
頻脈	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
うっ血性心不全	0			1 (0.6)	1	1
左室肥大	0			1 (0.6)	1	1
徐脈	0			1 (0.6)	1	1
洞結節機能不全	0			1 (0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
不整脈	0			1 (0.6)	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (6.1)	11	12	6 (3.7)	6	7
発熱	4 (2.5)	4	5	0		
無力症	3 (1.8)	3	3	0		
空腹	1 (0.6)	1	1	0		
早期満腹	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
末梢性浮腫	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
疼痛	1 (0.6)	1	1	0		
突然死	0			1 (0.6)	1	1
疲労	0			3 (1.9)	3	3
眼障害	9 (5.5)	10	11	6 (3.7)	9	10
糖尿病網膜症	2 (1.2)	2	2	2 (1.2)	2	2
白内障	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
網膜症	2 (1.2)	2	2	0		
黄斑症	1 (0.6)	1	1	0		
眼瞼下垂	1 (0.6)	1	1	0		
出血性網膜症	1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.6)	1	1	0		
眼乾燥	0			1 (0.6)	1	1
低眼圧	0			1 (0.6)	1	1
動脈硬化性網膜症	0			1 (0.6)	1	1
脈絡膜滲出	0			1 (0.6)	1	1
網膜ドルーゼン	0			1 (0.6)	2	2
血液およびリンパ系障害	8 (4.9)	12	14	3 (1.9)	4	4
貧血	5 (3.1)	7	8	1 (0.6)	1	1
リンパ節症	1 (0.6)	1	1	0		
血小板減少症	1 (0.6)	1	1	0		
好酸球増加症	1 (0.6)	1	1	0		
白血球減少症	1 (0.6)	2	2	1 (0.6)	1	1
好中球増加症	0			1 (0.6)	1	1
白血球増加症	0			1 (0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.9)	10	11	8 (5.0)	10	11
口腔咽頭痛	3 (1.8)	3	3	2 (1.2)	2	2
しゃっくり	2 (1.2)	2	2	0		
咽喉刺激感	1 (0.6)	1	1	0		
気管支刺激	1 (0.6)	1	1	0		
呼吸困難	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
呼吸障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
鼻出血	1 (0.6)	1	1	0		
咳嗽	0			4 (2.5)	4	4
呼吸不全	0			1 (0.6)	1	1
鼻閉	0			1 (0.6)	1	1
皮膚および皮下組織障害	7 (4.3)	7	8	8 (5.0)	10	11
皮膚病変	2 (1.2)	2	2	0		
そう痒症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
紅斑	1 (0.6)	1	1	0		
全身性そう痒症	1 (0.6)	1	1	0		
皮膚乾燥	1 (0.6)	1	1	0		
冷汗	1 (0.6)	1	1	0		
過角化	0			1 (0.6)	1	1
光線角化症	0			1 (0.6)	1	1
全身性皮疹	0			1 (0.6)	1	1
爪変色	0			1 (0.6)	1	1
発疹	0			3 (1.9)	4	4

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
褥瘡性潰瘍	0			1 (0.6)	1	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 (2.5)	4	5	5 (3.1)	5	6
菌状息肉症	1 (0.6)	1	1	0		
大腸腺腫	1 (0.6)	1	1	0		
肺の悪性新生物	1 (0.6)	1	1	0		
表皮内悪性黒色腫	1 (0.6)	1	1	0		
リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫	0			1 (0.6)	1	1
浸潤性乳管癌	0			1 (0.6)	1	1
腎細胞癌	0			1 (0.6)	1	1
皮膚乳頭腫	0			1 (0.6)	1	1
膀胱移行上皮癌	0			1 (0.6)	1	1
肝胆道系障害	3 (1.8)	3	3	0		
肝脾腫大	1 (0.6)	1	1	0		
脂肪肝	1 (0.6)	1	1	0		
胆嚢障害	1 (0.6)	1	1	0		
内分泌障害	3 (1.8)	3	3	1 (0.6)	1	1
甲状腺腫瘤	1 (0.6)	1	1	0		
甲状腺嚢腫	1 (0.6)	1	1	0		
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.6)	1	1	0		
甲状腺機能低下症	0			1 (0.6)	1	1
耳および迷路障害	2 (1.2)	3	3	4 (2.5)	4	4
回転性めまい	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
耳垢栓塞	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1	1	0		
片耳難聴	0			1 (0.6)	1	1
生殖系および乳房障害	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
女性化乳房	1 (0.6)	1	1	0		
勃起不全	1 (0.6)	1	1	0		
精索の炎症	0			1 (0.6)	1	1
外科および内科処置	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
歯科美容手技	1 (0.6)	1	1	0		
歯内療法	0			1 (0.6)	1	1
精神障害	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
錯乱状態	1 (0.6)	1	1	0		
異常な夢	0			1 (0.6)	1	1
不眠症	0			1 (0.6)	1	1
免疫系障害	0			1 (0.6)	1	1
過敏症	0			1 (0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.30.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
Number of subjects	163			161		
Exposure time (years)	89			90		
Events	17 (10.4)	28	32	17 (10.6)	24	27
心臓障害	5 (3.1)	6	7	1 (0.6)	1	1
急性心筋梗塞	2 (1.2)	2	2	0		
不安定狭心症	2 (1.2)	2	2	0		
冠動脈疾患	1 (0.6)	1	1	0		
心房細動	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
神経系障害	4 (2.5)	4	5	1 (0.6)	1	1
一過性全健忘	1 (0.6)	1	1	0		
一過性脳虚血発作	1 (0.6)	1	1	0		
構語障害	1 (0.6)	1	1	0		
出血性卒中	1 (0.6)	1	1	0		
虚血性脳卒中	0			1 (0.6)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)	3	3	2 (1.2)	2	2
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	1	1	0		
筋力低下	1 (0.6)	1	1	0		
側腹部痛	1 (0.6)	1	1	0		
滑液嚢腫	0			1 (0.6)	1	1
筋肉痛	0			1 (0.6)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	3	3	4 (2.5)	4	4
四肢圧挫損傷	1 (0.6)	1	1	0		
処置後出血	1 (0.6)	1	1	0		
肋骨骨折	1 (0.6)	1	1	0		
血管偽動脈瘤	0			1 (0.6)	1	1
脊椎圧迫骨折	0			1 (0.6)	1	1
恥骨骨折	0			1 (0.6)	1	1
動物咬傷	0			1 (0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	3	3	6 (3.7)	8	9
胃腸炎	1 (0.6)	1	1	0		
細菌性胃腸炎	1 (0.6)	1	1	0		
胆道性敗血症	1 (0.6)	1	1	0		
医療機器関連感染	0			1 (0.6)	1	1
術後創感染	0			1 (0.6)	1	1
大腸菌性尿路感染	0			1 (0.6)	1	1
注射部位膿瘍	0			1 (0.6)	1	1
動脈硬化性壊疽	0			1 (0.6)	1	1
尿路性敗血症	0			1 (0.6)	1	1
敗血症	0			1 (0.6)	1	1
咬傷感染	0			1 (0.6)	1	1
腎および尿路障害	2 (1.2)	2	2	3 (1.9)	3	3
急性腎障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
尿閉	1 (0.6)	1	1	0		
腎機能障害	0			1 (0.6)	1	1
腎結石症	0			1 (0.6)	1	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）	2 (1.2)	2	2	3 (1.9)	3	3
肺の悪性新生物	1 (0.6)	1	1	0		
表皮内悪性黒色腫	1 (0.6)	1	1	0		
浸潤性乳管癌	0			1 (0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎細胞癌	0				1	(0.6)	1	1
膀胱移行上皮癌	0				1	(0.6)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
発熱	1	(0.6)	1	1	0			
突然死	0				1	(0.6)	1	1
眼障害	1	(0.6)	1	1	0			
眼瞼下垂	1	(0.6)	1	1	0			
血管障害	1	(0.6)	1	1	0			
高血圧クリーゼ	1	(0.6)	1	1	0			
精神障害	1	(0.6)	1	1	0			
錯乱状態	1	(0.6)	1	1	0			
代謝および栄養障害	1	(0.6)	1	1	0			
痛風	1	(0.6)	1	1	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.6)	1	1
呼吸不全	0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.30.2-3　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Events	24	(14.7)	35	40	8	(5.0)	10	11
胃腸障害	19	(11.7)	29	33	3	(1.9)	5	6
悪心	8	(4.9)	8	9	1	(0.6)	1	1
嘔吐	6	(3.7)	6	7	0			
消化不良	3	(1.8)	3	3	0			
腹痛	3	(1.8)	3	3	1	(0.6)	1	1
上腹部痛	2	(1.2)	2	2	0			
腹部不快感	2	(1.2)	2	2	2	(1.2)	2	2
便秘	2	(1.2)	2	2	0			
おくび	1	(0.6)	1	1	0			
胃炎	1	(0.6)	1	1	0			
下痢	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
ウイルス性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	0			
細菌性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	0			
動脈硬化性壊疽	0				1	(0.6)	1	1
神経系障害	2	(1.2)	2	2	0			
出血性卒中	1	(0.6)	1	1	0			
嗜眠	1	(0.6)	1	1	0			
腎および尿路障害	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
腎機能障害	1	(0.6)	1	1	0			
腎結石症	0				1	(0.6)	1	1
代謝および栄養障害	1	(0.6)	1	1	0			
食欲減退	1	(0.6)	1	1	0			
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.6)	1	1
四肢痛	0				1	(0.6)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(0.6)	1	1
恥骨骨折	0				1	(0.6)	1	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）	0				1	(0.6)	1	1
腎細胞癌	0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.30.2-4　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 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Events	77	(47.2)	208	235	34	(21.1)	61	68
胃腸障害	62	(38.0)	143	162	18	(11.2)	34	38
悪心	31	(19.0)	38	43	9	(5.6)	9	10
消化不良	15	(9.2)	19	21	1	(0.6)	1	1
便秘	15	(9.2)	19	21	5	(3.1)	5	6
嘔吐	15	(9.2)	25	28	1	(0.6)	1	1
下痢	12	(7.4)	18	20	2	(1.2)	10	11
腹痛	5	(3.1)	5	6	1	(0.6)	1	1
腹部不快感	3	(1.8)	4	5	2	(1.2)	2	2
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	2	2	0			
鼓腸	2	(1.2)	2	2	2	(1.2)	2	2
口内乾燥	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
上腹部痛	2	(1.2)	2	2	0			
腹部膨満	2	(1.2)	2	2	0			
おくび	1	(0.6)	1	1	0			
胃炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
胃食道括約筋機能不全	1	(0.6)	1	1	0			
便習慣変化	1	(0.6)	1	1	0			
慢性胃炎	1	(0.6)	1	1	0			
食道炎	0				1	(0.6)	1	1
臨床検査	13	(8.0)	13	15	6	(3.7)	7	8
リパーゼ増加	4	(2.5)	4	5	3	(1.9)	4	4
血中カルシトニン増加	2	(1.2)	2	2	0			
膵酵素増加	2	(1.2)	2	2	0			
血中クレアチニン増加	1	(0.6)	1	1	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.6)	1	1	2	(1.2)	2	2
血中ブドウ糖異常	1	(0.6)	1	1	0			
血中ブドウ糖増加	1	(0.6)	1	1	0			
糸球体濾過率減少	1	(0.6)	1	1	0			
単球数異常	0				1	(0.6)	1	1
代謝および栄養障害	12	(7.4)	14	16	1	(0.6)	1	1
食欲減退	11	(6.7)	11	12	0			
高トリグリセリド血症	1	(0.6)	1	1	0			
高尿酸血症	1	(0.6)	1	1	0			
食物嫌悪	1	(0.6)	1	1	0			
低ナトリウム血症	0				1	(0.6)	1	1
腎および尿路障害	6	(3.7)	6	7	1	(0.6)	1	1
腎機能障害	2	(1.2)	2	2	0			
急性腎障害	1	(0.6)	1	1	0			
蛋白尿	1	(0.6)	1	1	0			
慢性腎臓病	1	(0.6)	1	1	0			
夜間頻尿	1	(0.6)	1	1	0			
腎結石症	0				1	(0.6)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(3.1)	5	6	1	(0.6)	1	1
無力症	3	(1.8)	3	3	0			
空腹	1	(0.6)	1	1	0			
早期満腹	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
神経系障害	5	(3.1)	6	7	2	(1.2)	2	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頭痛	2 (1.2)	3	3	0		
出血性卒中	1 (0.6)	1	1	0		
浮動性めまい	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
嗜眠	1 (0.6)	1	1	0		
錯感覚	0			1 (0.6)	1	1
皮膚および皮下組織障害	4 (2.5)	4	5	2 (1.2)	2	2
そう痒症	1 (0.6)	1	1	0		
紅斑	1 (0.6)	1	1	0		
全身性そう痒症	1 (0.6)	1	1	0		
皮膚乾燥	1 (0.6)	1	1	0		
全身性皮疹	0			1 (0.6)	1	1
発疹	0			1 (0.6)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)	3	3	3 (1.9)	3	3
筋骨格痛	1 (0.6)	1	1	0		
筋痙縮	1 (0.6)	1	1	0		
変形性関節症	1 (0.6)	1	1	0		
関節腫脹	0			1 (0.6)	1	1
四肢痛	0			1 (0.6)	1	1
背部痛	0			1 (0.6)	1	1
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	3	3	2 (1.2)	2	2
好酸球増加症	1 (0.6)	1	1	0		
白血球減少症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
貧血	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8)	3	3	0		
しゃっくり	2 (1.2)	2	2	0		
気管支刺激	1 (0.6)	1	1	0		
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	2	2	0		
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1	1	0		
慢性腎盂腎炎	1 (0.6)	1	1	0		
眼障害	2 (1.2)	3	3	2 (1.2)	3	3
黄斑症	1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病網膜症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
網膜ドルーゼン	0			1 (0.6)	2	2
心臓障害	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	4	4
右脚ブロック	1 (0.6)	1	1	0		
狭心症	1 (0.6)	1	1	0		
頻脈	0			1 (0.6)	1	1
不整脈	0			1 (0.6)	3	3
血管障害	1 (0.6)	1	1	0		
静脈瘤	1 (0.6)	1	1	0		
免疫系障害	0			1 (0.6)	1	1
過敏症	0			1 (0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.30.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Events	10	(6.1)	15	17	15	(9.3)	19	21
心臓障害	3	(1.8)	3	3	0			
不安定狭心症	2	(1.2)	2	2	0			
急性心筋梗塞	1	(0.6)	1	1	0			
胃腸障害	2	(1.2)	3	3	0			
悪心	2	(1.2)	2	2	0			
便秘	1	(0.6)	1	1	0			
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.2)	2	2	0			
筋骨格系胸痛	1	(0.6)	1	1	0			
筋力低下	1	(0.6)	1	1	0			
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.2)	2	2	4	(2.5)	4	4
四肢圧挫損傷	1	(0.6)	1	1	0			
肋骨骨折	1	(0.6)	1	1	0			
血管偽動脈瘤	0				1	(0.6)	1	1
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.6)	1	1
恥骨骨折	0				1	(0.6)	1	1
動物咬傷	0				1	(0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	1	(0.6)	2	2	4	(2.5)	6	7
細菌性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	0			
胆道性敗血症	1	(0.6)	1	1	0			
医療機器関連感染	0				1	(0.6)	1	1
術後創感染	0				1	(0.6)	1	1
大腸菌性尿路感染	0				1	(0.6)	1	1
動脈硬化性壊疽	0				1	(0.6)	1	1
尿路性敗血症	0				1	(0.6)	1	1
敗血症	0				1	(0.6)	1	1
神経系障害	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
構語障害	1	(0.6)	1	1	0			
虚血性脳卒中	0				1	(0.6)	1	1
精神障害	1	(0.6)	1	1	0			
錯乱状態	1	(0.6)	1	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	(0.6)	1	1	2	(1.2)	2	2
肺の悪性新生物	1	(0.6)	1	1	0			
浸潤性乳管癌	0				1	(0.6)	1	1
膀胱移行上皮癌	0				1	(0.6)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.6)	1	1
突然死	0				1	(0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.6)	1	1
呼吸不全	0				1	(0.6)	1	1
腎および尿路障害	0				3	(1.9)	3	3
急性腎障害	0				2	(1.2)	2	2
腎結石症	0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	0				1	(0.6)	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.30.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Events	61	(37.4)	126	142	42	(26.1)	74	82
胃腸障害	29	(17.8)	48	54	6	(3.7)	10	11
嘔吐	12	(7.4)	14	16	1	(0.6)	1	1
下痢	8	(4.9)	8	9	0			
消化不良	6	(3.7)	7	8	0			
腹痛	5	(3.1)	5	6	1	(0.6)	1	1
悪心	4	(2.5)	5	6	3	(1.9)	3	3
便秘	3	(1.8)	3	3	2	(1.2)	2	2
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
口内乾燥	1	(0.6)	1	1	0			
上腹部痛	1	(0.6)	1	1	0			
腹部不快感	1	(0.6)	1	1	0			
腹部膨満	1	(0.6)	1	1	0			
胃潰瘍	0				1	(0.6)	1	1
食道炎	0				1	(0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	12	(7.4)	15	17	15	(9.3)	21	23
インフルエンザ	2	(1.2)	2	2	3	(1.9)	3	3
歯感染	2	(1.2)	2	2	0			
上咽頭炎	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
ウイルス感染	1	(0.6)	1	1	0			
ウイルス性胃腸炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
ウイルス性気道感染	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
気管炎	1	(0.6)	1	1	0			
気管支炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
細菌性咽頭炎	1	(0.6)	1	1	0			
上気道感染	1	(0.6)	1	1	2	(1.2)	2	2
帯状疱疹	1	(0.6)	1	1	0			
尿路感染	1	(0.6)	1	1	2	(1.2)	2	2
下気道感染	0				2	(1.2)	2	2
憩室炎	0				1	(0.6)	1	1
歯肉炎	0				1	(0.6)	1	1
注射部位膿瘍	0				1	(0.6)	1	1
蜂巣炎	0				2	(1.2)	2	2
毛巣嚢胞	0				1	(0.6)	1	1
咬傷感染	0				1	(0.6)	1	1
膀胱炎	0				1	(0.6)	1	1
神経系障害	9	(5.5)	12	14	5	(3.1)	6	7
頭痛	4	(2.5)	6	7	2	(1.2)	3	3
一過性全健忘	1	(0.6)	1	1	0			
一過性脳虚血発作	1	(0.6)	1	1	0			
出血性卒中	1	(0.6)	1	1	0			
神経根痛	1	(0.6)	1	1	0			
浮動性めまい	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
嗜眠	1	(0.6)	1	1	0			
坐骨神経痛	0				1	(0.6)	1	1
梨状筋症候群	0				1	(0.6)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	7	(4.3)	7	8	6	(3.7)	8	9
関節痛	2	(1.2)	2	2	3	(1.9)	4	4
リウマチ性多発筋痛	1	(0.6)	1	1	0			
滑液包炎	1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1	1	0		
側腹部痛	1 (0.6)	1	1	0		
変形性関節症	1 (0.6)	1	1	0		
筋肉痛	0			1 (0.6)	1	1
背部痛	0			2 (1.2)	2	2
変形性脊椎症	0			1 (0.6)	1	1
代謝および栄養障害	7 (4.3)	8	9	6 (3.7)	6	7
食欲減退	3 (1.8)	4	5	0		
痛風	2 (1.2)	2	2	0		
高カリウム血症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
食物嫌悪	1 (0.6)	1	1	0		
高カルシウム血症	0			1 (0.6)	1	1
高血糖	0			3 (1.9)	3	3
低ナトリウム血症	0			1 (0.6)	1	1
臨床検査	7 (4.3)	8	9	6 (3.7)	7	8
糸球体濾過率減少	2 (1.2)	2	2	0		
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1	1	0		
リパーゼ増加	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	1	1	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
体重減少	1 (0.6)	1	1	0		
膵酵素増加	1 (0.6)	1	1	0		
ヘモグロビン増加	0			1 (0.6)	1	1
冠動脈コンピュータ断層撮影異常	0			1 (0.6)	1	1
血圧上昇	0			1 (0.6)	1	1
単球数異常	0			1 (0.6)	1	1
尿中アルブミン陽性	0			1 (0.6)	1	1
腎および尿路障害	6 (3.7)	8	9	0		
腎機能障害	2 (1.2)	3	3	0		
慢性腎臓病	2 (1.2)	2	2	0		
急性腎障害	1 (0.6)	1	1	0		
蛋白尿	1 (0.6)	1	1	0		
尿閉	1 (0.6)	1	1	0		
傷害、中毒および処置合併症	5 (3.1)	5	6	3 (1.9)	4	4
転倒	2 (1.2)	2	2	2 (1.2)	3	3
挫傷	1 (0.6)	1	1	0		
処置後出血	1 (0.6)	1	1	0		
腱損傷	1 (0.6)	1	1	0		
脊椎骨折	0			1 (0.6)	1	1
血管障害	4 (2.5)	4	5	3 (1.9)	3	3
高血圧	2 (1.2)	2	2	3 (1.9)	3	3
高血圧クリーゼ	2 (1.2)	2	2	0		
心臓障害	4 (2.5)	5	6	4 (2.5)	4	4
右脚ブロック	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
冠動脈疾患	1 (0.6)	1	1	0		
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1	1	0		
心不全	1 (0.6)	1	1	0		
心房細動	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
うっ血性心不全	0			1 (0.6)	1	1
眼障害	2 (1.2)	2	2	0		
黄斑症	1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.6)	1	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1	1	0		
末梢性浮腫	1 (0.6)	1	1	0		
外科および内科処置	1 (0.6)	1	1	0		
歯科美容手技	1 (0.6)	1	1	0		
肝胆道系障害	1 (0.6)	1	1	0		
脂肪肝	1 (0.6)	1	1	0		
耳および迷路障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
回転性めまい	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			3 (1.9)	3	3
咳嗽	0			2 (1.2)	2	2
呼吸困難	0			1 (0.6)	1	1
生殖系および乳房障害	0			1 (0.6)	1	1
精索の炎症	0			1 (0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.30.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	163				161			
Exposure time (years)	89				90			
Events	106	(65.0)	322	364	89	(55.3)	238	265
胃腸障害	61	(37.4)	122	138	23	(14.3)	47	52
悪心	27	(16.6)	31	35	9	(5.6)	9	10
便秘	15	(9.2)	19	21	4	(2.5)	4	4
下痢	11	(6.7)	16	18	6	(3.7)	16	18
消化不良	11	(6.7)	13	15	2	(1.2)	2	2
嘔吐	10	(6.1)	15	17	1	(0.6)	1	1
腹部不快感	4	(2.5)	4	5	2	(1.2)	2	2
おくび	2	(1.2)	2	2	0			
鼓腸	2	(1.2)	2	2	2	(1.2)	2	2
上腹部痛	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
腹痛	2	(1.2)	2	2	1	(0.6)	1	1
慢性胃炎	2	(1.2)	2	2	0			
胃炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
胃食道括約筋機能不全	1	(0.6)	1	1	0			
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)	1	1	0			
口蓋障害	1	(0.6)	1	1	0			
口内乾燥	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
痔核	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
十二指腸胃逆流	1	(0.6)	1	1	0			
唾液腺腫瘤	1	(0.6)	1	1	0			
腸憩室	1	(0.6)	1	1	0			
腹部膨満	1	(0.6)	1	1	0			
便習慣変化	1	(0.6)	1	1	0			
裂孔ヘルニア	1	(0.6)	1	1	0			
肛門ポリープ	1	(0.6)	1	1	0			
齲歯	1	(0.6)	1	1	0			
下腹部痛	0				1	(0.6)	1	1
歯痛	0				2	(1.2)	2	2
直腸出血	0				1	(0.6)	1	1
嚥下痛	0				1	(0.6)	1	1
肛門皮膚垂	0				1	(0.6)	1	1
感染症および寄生虫症	23	(14.1)	34	38	36	(22.4)	53	59
尿路感染	4	(2.5)	7	8	6	(3.7)	6	7
上咽頭炎	3	(1.8)	3	3	3	(1.9)	5	6
インフルエンザ	2	(1.2)	2	2	3	(1.9)	3	3
胃腸炎	2	(1.2)	2	2	0			
上気道感染	2	(1.2)	2	2	6	(3.7)	6	7
ウイルス感染	1	(0.6)	1	1	0			
ウイルス性気道感染	1	(0.6)	1	1	3	(1.9)	3	3
医療機器関連感染	1	(0.6)	1	1	0			
感染	1	(0.6)	1	1	0			
気管支炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
急性副鼻腔炎	1	(0.6)	1	1	0			
限局性感染	1	(0.6)	1	1	0			
歯感染	1	(0.6)	1	1	0			
耳管炎	1	(0.6)	1	1	0			
体部白癬	1	(0.6)	1	1	0			
帯状疱疹	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
中咽頭カンジダ症	1	(0.6)	1	1	0			
皮膚カンジダ	1	(0.6)	1	1	0			
鼻炎	1	(0.6)	1	1	4	(2.5)	4	4
副鼻腔炎	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	2	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
蜂巣炎	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
慢性腎盂腎炎	1 (0.6)	1	1	0		
膀胱炎	1 (0.6)	1	1	0		
ウイルス性胃腸炎	0			1 (0.6)	1	1
ウイルス性上気道感染	0			2 (1.2)	2	2
ウイルス性鼻炎	0			1 (0.6)	1	1
カンジダ感染	0			1 (0.6)	1	1
ライノウイルス感染	0			1 (0.6)	1	1
咽頭炎	0			1 (0.6)	1	1
下気道感染	0			1 (0.6)	2	2
外耳炎	0			1 (0.6)	1	1
感染性湿疹	0			1 (0.6)	1	1
眼感染	0			1 (0.6)	1	1
結膜炎	0			2 (1.2)	3	3
歯膿瘍	0			1 (0.6)	1	1
処置後感染	0			1 (0.6)	1	1
皮膚真菌感染	0			1 (0.6)	1	1
毛包炎	0			1 (0.6)	2	2
扁桃炎	0			1 (0.6)	1	1
臨床検査	21 (12.9)	21	24	8 (5.0)	9	10
リパーゼ増加	6 (3.7)	6	7	2 (1.2)	3	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.8)	3	3	2 (1.2)	2	2
血中カリウム増加	2 (1.2)	2	2	2 (1.2)	2	2
血中カルシトニン増加	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
血小板数増加	1 (0.6)	1	1	0		
血中ブドウ糖異常	1 (0.6)	1	1	0		
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1	1	0		
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	1	1	0		
体重減少	1 (0.6)	1	1	0		
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.6)	1	1	0		
白血球数減少	1 (0.6)	1	1	0		
膵酵素増加	1 (0.6)	1	1	0		
血中尿酸増加	0			1 (0.6)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.8)	17	19	18 (11.2)	26	29
筋肉痛	3 (1.8)	3	3	0		
変形性関節症	3 (1.8)	3	3	1 (0.6)	1	1
関節痛	2 (1.2)	2	2	3 (1.9)	4	4
筋痙縮	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
滑液嚢腫	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
滑液包炎	1 (0.6)	1	1	0		
関節腫脹	1 (0.6)	1	1	3 (1.9)	3	3
筋骨格痛	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
四肢痛	1 (0.6)	1	1	3 (1.9)	3	3
背部痛	1 (0.6)	1	1	7 (4.3)	7	8
変形性脊椎症	1 (0.6)	1	1	0		
筋骨格系胸痛	0			1 (0.6)	1	1
仙腸骨炎	0			1 (0.6)	1	1
側腹部痛	0			1 (0.6)	1	1
弾発指	0			1 (0.6)	1	1
代謝および栄養障害	16 (9.8)	20	23	7 (4.3)	7	8
食欲減退	8 (4.9)	8	9	0		
高カリウム血症	2 (1.2)	2	2	3 (1.9)	3	3
高尿酸血症	2 (1.2)	2	2	0		
２型糖尿病	1 (0.6)	1	1	0		
高コレステロール血症	1 (0.6)	1	1	0		
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脂質異常症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
脱水	1 (0.6)	1	1	0		
低カリウム血症	1 (0.6)	1	1	0		
低リン酸血症	1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病	1 (0.6)	1	1	0		
高血糖	0			1 (0.6)	1	1
痛風	0			1 (0.6)	1	1
糖尿病性代謝代償不全	0			1 (0.6)	1	1
神経系障害	11 (6.7)	13	15	13 (8.1)	27	30
頭痛	6 (3.7)	7	8	6 (3.7)	18	20
浮動性めまい	4 (2.5)	5	6	3 (1.9)	3	3
緊張性頭痛	1 (0.6)	1	1	0		
感覚障害	0			1 (0.6)	1	1
錯感覚	0			1 (0.6)	1	1
自律神経失調	0			1 (0.6)	1	1
振動覚低下	0			1 (0.6)	1	1
糖尿病性ニューロパチー	0			1 (0.6)	1	1
肋間神経痛	0			1 (0.6)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.5)	10	11	5 (3.1)	5	6
発熱	4 (2.5)	4	5	0		
無力症	3 (1.8)	3	3	0		
空腹	1 (0.6)	1	1	0		
早期満腹	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
疼痛	1 (0.6)	1	1	0		
疲労	0			3 (1.9)	3	3
末梢性浮腫	0			1 (0.6)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	9 (5.5)	11	12	3 (1.9)	3	3
転倒	4 (2.5)	4	5	0		
過量投与	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
眼部化学的損傷	1 (0.6)	1	1	0		
上顎炎	1 (0.6)	1	1	0		
軟部組織損傷	1 (0.6)	1	1	0		
肉離れ	1 (0.6)	1	1	0		
裂傷	1 (0.6)	1	1	0		
靭帯捻挫	1 (0.6)	1	1	0		
足骨折	0			2 (1.2)	2	2
眼障害	8 (4.9)	8	9	6 (3.7)	9	10
糖尿病網膜症	2 (1.2)	2	2	2 (1.2)	2	2
白内障	2 (1.2)	2	2	1 (0.6)	1	1
網膜症	2 (1.2)	2	2	0		
眼瞼下垂	1 (0.6)	1	1	0		
出血性網膜症	1 (0.6)	1	1	0		
眼乾燥	0			1 (0.6)	1	1
低眼圧	0			1 (0.6)	1	1
動脈硬化性網膜症	0			1 (0.6)	1	1
脈絡膜滲出	0			1 (0.6)	1	1
網膜ドルーゼン	0			1 (0.6)	2	2
血液およびリンパ系障害	8 (4.9)	12	14	3 (1.9)	4	4
貧血	5 (3.1)	7	8	1 (0.6)	1	1
リンパ節症	1 (0.6)	1	1	0		
血小板減少症	1 (0.6)	1	1	0		
好酸球増加症	1 (0.6)	1	1	0		
白血球減少症	1 (0.6)	2	2	1 (0.6)	1	1
好中球増加症	0			1 (0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
白血球増加症	0			1 (0.6)	1	1
血管障害	8 (4.9)	8	9	7 (4.3)	7	8
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.2)	2	2	0		
高血圧	1 (0.6)	1	1	4 (2.5)	4	4
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
静脈瘤	1 (0.6)	1	1	0		
大動脈硬化症	1 (0.6)	1	1	0		
低血圧	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
末梢動脈瘤	1 (0.6)	1	1	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.9)	10	11	5 (3.1)	6	7
口腔咽頭痛	3 (1.8)	3	3	2 (1.2)	2	2
しゃっくり	2 (1.2)	2	2	0		
咽喉刺激感	1 (0.6)	1	1	0		
気管支刺激	1 (0.6)	1	1	0		
呼吸困難	1 (0.6)	1	1	0		
呼吸障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
鼻出血	1 (0.6)	1	1	0		
咳嗽	0			2 (1.2)	2	2
鼻閉	0			1 (0.6)	1	1
腎および尿路障害	8 (4.9)	10	11	3 (1.9)	4	4
夜間頻尿	2 (1.2)	2	2	0		
ミクロアルブミン尿	1 (0.6)	1	1	0		
急性腎障害	1 (0.6)	1	1	0		
神経因性膀胱	1 (0.6)	1	1	0		
腎機能障害	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
頻尿	1 (0.6)	2	2	0		
慢性腎臓病	1 (0.6)	2	2	0		
血尿	0			1 (0.6)	1	1
腎嚢胞	0			2 (1.2)	2	2
皮膚および皮下組織障害	7 (4.3)	7	8	8 (5.0)	10	11
皮膚病変	2 (1.2)	2	2	0		
そう痒症	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
紅斑	1 (0.6)	1	1	0		
全身性そう痒症	1 (0.6)	1	1	0		
皮膚乾燥	1 (0.6)	1	1	0		
冷汗	1 (0.6)	1	1	0		
過角化	0			1 (0.6)	1	1
光線角化症	0			1 (0.6)	1	1
全身性皮疹	0			1 (0.6)	1	1
爪変色	0			1 (0.6)	1	1
発疹	0			3 (1.9)	4	4
褥瘡性潰瘍	0			1 (0.6)	1	1
心臓障害	6 (3.7)	7	8	6 (3.7)	10	11
狭心症	2 (1.2)	2	2	0		
左室機能不全	1 (0.6)	1	1	0		
上室性期外収縮	1 (0.6)	1	1	0		
心房細動	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1
心房粗動	1 (0.6)	1	1	0		
頻脈	1 (0.6)	1	1	2 (1.2)	2	2
右脚ブロック	0			1 (0.6)	1	1
左室肥大	0			1 (0.6)	1	1
徐脈	0			1 (0.6)	1	1
洞結節機能不全	0			1 (0.6)	1	1
不整脈	0			1 (0.6)	3	3

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
内分泌障害	3	(1.8)	3	3	1	(0.6)	1	1
甲状腺腫瘤	1	(0.6)	1	1	0			
甲状腺嚢腫	1	(0.6)	1	1	0			
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.6)	1	1	0			
甲状腺機能低下症	0				1	(0.6)	1	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）	3	(1.8)	3	3	3	(1.9)	3	3
菌状息肉症	1	(0.6)	1	1	0			
大腸腺腫	1	(0.6)	1	1	0			
表皮内悪性黒色腫	1	(0.6)	1	1	0			
リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫	0				1	(0.6)	1	1
腎細胞癌	0				1	(0.6)	1	1
皮膚乳頭腫	0				1	(0.6)	1	1
肝胆道系障害	2	(1.2)	2	2	0			
肝脾腫大	1	(0.6)	1	1	0			
胆嚢障害	1	(0.6)	1	1	0			
耳および迷路障害	2	(1.2)	2	2	3	(1.9)	3	3
耳垢栓塞	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1
頭位性回転性めまい	1	(0.6)	1	1	0			
回転性めまい	0				1	(0.6)	1	1
片耳難聴	0				1	(0.6)	1	1
生殖系および乳房障害	2	(1.2)	2	2	0			
女性化乳房	1	(0.6)	1	1	0			
勃起不全	1	(0.6)	1	1	0			
外科および内科処置	0				1	(0.6)	1	1
歯内療法	0				1	(0.6)	1	1
精神障害	0				2	(1.2)	2	2
異常な夢	0				1	(0.6)	1	1
不眠症	0				1	(0.6)	1	1
免疫系障害	0				1	(0.6)	1	1
過敏症	0				1	(0.6)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.31.1. NN9924-4221

2.7.6.31.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID：NN9924-4221	
clinicaltrials.gov identifier：NCT02692716 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1173-0750　IND number：114,464 EudraCT number：2015-003563-10
治験の標題： PIONEER 6 – Cardiovascular outcomes trial 2 型糖尿病患者を対象とした経口セマグルチドの心血管に対する安全性の検討	
治験責任医師名： 本試験では、214 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 • [redacted] • [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 21 ヵ国の 214 施設で実施された： アルジェリア：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） アルゼンチン：6 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ブラジル：1 施設（スクリーニング実施施設）／1 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） カナダ：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） デンマーク：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ドイツ：10 施設（スクリーニング実施施設）／10 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） インド：16 施設（スクリーニング実施施設）／16 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） イスラエル：8 施設（スクリーニング実施施設）／8 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） イタリア：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） マレーシア：10 施設（スクリーニング実施施設）／10 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） メキシコ：6 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） オランダ：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ポーランド：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ルーマニア：8 施設（スクリーニング実施施設）／8 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 南アフリカ：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） スペイン：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 台湾：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） タイ：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） トルコ：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 英国：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：69 施設（スクリーニング実施施設）／69 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	

公表文献（引用文献）： Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, Deerochanawong C, Dungan K, Faingold MC, Farkouh ME, Franco DR, Gram J, Guja C, Joshi P, Malek R, Merino-Torres JF, Nauck MA, Pedersen SD, Huey-Herng Sheu W, Silver RJ, Tack CJ, Tandon N, Jeppesen OK, Strange M, Thomsen M, and Husain M. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diab, Obes and Metab. 2018;1–10 (DOI: 10.1111/dom.13553)*	
治験期間： 開始日：2017 年 1 月 17 日 終了日（主要）：2018 年 9 月 25 日 終了日（国際）：2018 年 9 月 25 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 11 月 2 日時点の臨床データベース及び 2018 年 11 月 2 日時点の安全性データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2019 年 2 月 15 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本試験の目的は、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチドの心血管に対する安全性を評価することであった。本試験は、新たな糖尿病治療薬において許容できない心血管系リスクの増加がみられないことを確認する方法について示した米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインの要件に対応するために計画された。 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。	
目的： **主要目的** • 心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、経口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心血管系リスクの増加がみられない（プラセボと比較してリスクが 80%以上増加しない）ことを確認する。 **副次的目的** • 心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、経口セマグルチドの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。 **Estimand** 治療方針 estimand に基づき、治験薬の投与中止、投与の中断及び糖尿病治療薬の追加に関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者における経口セマグルチドの治療効果をプラセボと比較することにより、主要目的を検討する。	
治験方法： 本試験は、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、標準治療に経口セマグルチドを追加したときの心血管に対する安全性をプラセボと比較することを目的として計画された無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設共同、心血管アウトカム試験（CVOT）であった。 本試験には 8 週間の用量漸増期間、投与期間及び 5 週間の事後調査期間が含まれた。投与期間の長さはイベント数に依存し（event-driven 試験）、EAC が確定した最初の主要な心血管イベント（MACE）〔心血管死、非致死性心筋梗塞（急性及び無症状心筋梗塞を含む）又は非致死性脳卒中〕の発現件数が少なくとも事前に規定した 122 件に達するまでは投与期間を継続した。 被験者を経口セマグルチド又はプラセボに 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心血管疾患／慢性腎臓病（CVD/CKD）の有無により層別化した。	

被験者は用量漸増法に従って投与した。すべての被験者が 0～4 週に 3 mg（1 日 1 回投与）から投与を開始し、4 週から 8 週までは 7 mg（1 日 1 回投与）に増量し、さらに 8 週から投与終了までの維持投与期間に 14 mg（1 日 1 回投与）を投与することとした。維持投与期間中は 14 mg の用量で投与を維持することとした。ただし治験薬の投与に伴い許容できない有害事象（治験責任医師の判断による）が発現した場合、投与の中断、減量及び用量漸増期間の延長が認められた。
用量を減量した場合、被験者が回復した時点で、治験責任医師は経口セマグルチドの増量を再検討することとした。適用された投与条件については、以下の被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照のこと。
交絡（血糖値の違いが試験結果に影響を及ぼす可能性）を抑制するため、2 群間で血糖コントロールが同じになるように、また被験者が適切な HbA1c 目標値を達成できるように、血糖降下薬（非盲検）を使用することが推奨された。また、心血管リスク因子の管理のため標準治療を行うこととした。
最長 3 週間のスクリーニング期間の後、被験者は各群に無作為割り付けされた。その後用量漸増期間及び維持投与期間と続いたが、この期間は EAC が確定した最初の MACE の発現率に依存していた。さらに投与終了来院の少なくとも 5 週間後に事後調査来院が行われた。本試験は event-driven 試験であり、EAC が確定した MACE の件数が 122 件に達した時点で完了することとしていた。各被験者の投与期間（曝露期間）は最長 82 週間であったが、大部分の被験者の投与期間は 53～79 週間であった。試験参加期間の中央値は約 16 ヵ月であった。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができた。また、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため治験薬の投与が中止されることがあった。治験薬の投与を中止した被験者を含め、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためのあらゆる努力がなされた。被験者は、試験治療に対する不遵守、来院スケジュールに対する不遵守、観察項目の欠測又は合併症の発症に関わらず、試験への参加を継続することとした。来院スケジュールの軽減及び治験実施施設への来院から電話コンタクトへの変更に関しては、このことが被験者の治験参加継続の条件になる場合に考慮された。
本試験中は定期的に事前に規定した様々な評価及び手順を実施し、有害事象、バイタルサイン、体重及び臨床検査項目の評価を行った。本試験では、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及び特定の安全性領域に関わる有害事象を中心に安全性データを収集することとした。MACE が疑われる事象及びその他の特定の事象は、外部のイベント判定委員会（EAC）が盲検下で独立的立場から判定及び評価した。本試験の安全性を監視し、非盲検データに基づいて継続的な安全性評価を実施するため、独立した外部のデータモニタリング委員会（DMC）が設置された。

計画及び解析された被験者数：
計 3176 例が無作為割り付けされるように計画された。3418 例がスクリーニングを受け、3183 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 99.6%以上が試験を完了した（表 1）。

表 1：被験者の内訳

	Oral semaglutide N (%)	Placebo N (%)
Randomised	1591	1592
Exposed	1591 (100)	1591 (99.9)
Not exposed	0	1 (0.1)
Full analysis set	1591 (100)	1592 (100)
Treatment completers [1]	1347 (84.7)	1435 (90.1)
Permanent TP discontinuation - primary reason	244 (15.3)	156 (9.8)
Adverse event(s)	185 (11.6)	104 (6.5)
Lack of effect	4 (0.3)	5 (0.3)
Participation in another clinical trial [2]	0	0

Pregnancy	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0
Calcitonin value >= 100 ng/L	0	0
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	2 (0.1)	2 (0.1)
Other	53 (3.3)	45 (2.8)
Trial completers [3]	1586 (99.7)	1586 (99.6)
Attended follow-up visit (P18)	1563 (98.2)	1541 (96.8)
Died during trial	23 (1.4)	45 (2.8)
Non-completers - primary reason	5 (0.3)	6 (0.4)
Withdrawal by subject	3 (0.2)	1 (0.1)
Alive	3 (0.2)	1 (0.1)
Deceased	0	0
Lost to follow-up	2 (0.1)	5 (0.3)
Alive	1 (0.1)	4 (0.3)
Deceased	1 (0.1)	1 (0.1)

'[1]': subjects who were exposed and who did not discontinue trial product permanently;
'[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; TP: trial product.
'[3]': subjects who attended the follow-up visit (P18) or who died while considered active in trial; 'primary reason': according to the Dose Change form.
N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。2 型糖尿病と診断された男性又は女性。スクリーニングの時点で 50 歳以上かつ心血管疾患（CVD/CKD）を有するか、スクリーニングの時点で 60 歳以上かつ心血管リスク因子を 1 つ以上有する（心血管リスク因子のみ）。

主な除外基準：GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬又は pramlintide の投与を現在受けている又は受けたことがある被験者（スクリーニング前 90 日以内）。多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。膵炎（急性又は慢性）の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV の心不全に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。及び以下のいずれかに該当する被験者：スクリーニング前 60 日以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者、慢性的又は間欠的に血液透析又は腹膜透析を受けている被験者、もしくは重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満相当）を有する被験者。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者。過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する又は併発している被験者（皮膚の基底細胞癌、有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）。

主な中止・脱落基準：本試験に関して中止・脱落基準の規定はなかった。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7 及び 14 mg）は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を配合している。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。経口セマグルチドは、血糖コントロール、心血管リスク因子及び他の合併症に対する標準治療に追加して投与した。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：

3 mg：F2RC003（2017 年 7 月 14 日）、F2RC011（2017 年 8 月 22 日）、F2RC015（2017 年 8 月 23 日）、F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC045（2018 年 6 月 1 日）、GYTC002（2019 年 3 月 4 日）

7 mg：E2RC022（2017 年 10 月 21 日）、F2RC004（2018 年 1 月 19 日）、F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、F2RC028（2018 年 8 月 25 日）、GYTC003（2019 年 9 月 8 日）

14 mg：E2RC018（2017 年 9 月 15 日）、E2RC023（2018 年 10 月 26 日）、F2RC005（2018 年 1 月 21 日）、F2RC013（2018 年 3 月 3 日）、F2RC024（2018 年 7 月 1 日）、F2RC030（2018 年 8 月 29 日）、F2RC047（2018 年 12 月 7 日）、F2RC048（2018 年 12 月 7 日）、GYTC005（2019 年 9 月 13 日）及び HYTC001（2020 年 2 月 22 日）。

投与期間：

最低限投与しなければならない期間の規定はなかった。本試験は event-driven 試験であり、EAC が確定した MACE の発現件数が 122 件に達した時点で完了することとしていた。各被験者の投与期間（曝露期間）は最長 82 週間であったが、大部分の被験者の投与期間は 53～79 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口プラセボ錠（3、7 及び 14 mg）。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。1 日 1 回の経口プラセボは、血糖コントロール、心血管リスク因子及び他の合併症に対する標準治療に追加して投与した。

経口プラセボのロット番号（有効期限）：F2RC001（2018 年 1 月 11 日）、F2RC007（2018 年 2 月 4 日）、F2RC010（2018 年 2 月 4 日）、F2RC023（2018 年 6 月 27 日）、F2RC027（2018 年 8 月 11 日）、F2RC044（2018 年 11 月 28 日）、GYTC001（2019 年 8 月 24 日）及び GYTC004（2019 年 8 月 29 日）。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイントは、無作為割り付けから最初の複合 MACE エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）を発現するまでの時間とする。

セカンダリーエンドポイント：

- 無作為割り付けから広義の複合 MACE エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院を要する不安定狭心症又は入院を要する心不全）の最初の発現までの時間：
- 無作為割り付けから広義の複合 MACE エンドポイントの各コンポーネントの最初の発現までの時間
- 無作為割り付けから複合エンドポイント（すべての死亡、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）の最初の発現までの時間
- 無作為割り付けから致死性又は非致死性心筋梗塞の最初の発現までの時間
- 無作為割り付けから致死性又は非致死性脳卒中の最初の発現までの時間
- 無作為割り付けからすべての死亡までの時間
- 以下のベースラインから最終評価までの変化量：
    - HbA1c
    - 体重
    - 脂質

評価基準：安全性

本試験では、セカンダリーエンドポイントに関わる安全性データを中心に収集を行った。

セカンダリーエンドポイント：

- 治験薬投与の中止に至った有害事象の最初の発現までの時間
- 重篤な有害事象の件数
- ベースラインから最終評価までの変化：
    - 眼検査のカテゴリ
    - 脈拍数
    - 収縮期血圧及び拡張期血圧

統計手法：

解析対象集団

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間

有効性及び安全性の評価に関して、2 つの観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間**：投与の遵守に関わらず、被験者が無作為割り付けされてから事後調査来院日までの期間（治験薬投与の中止後の期間も含む）。
- **On-treatment 観察期間**：in-trial 観察期間のサブセット。治験薬投与開始日から治験薬投与最終日+38 日（確認期間）又は in-trial 観察期間の終了日までの期間（治験薬投与の中止後の期間は含まない）。

イベント発現までの時間に関するプライマリー及びセカンダリーエンドポイントは、FAS に基づき、in-trial 観察期間のデータを用いて評価した。On-treatment 観察期間を用いて 2 つの感度分析を実施した。無作為割り付け日から個々の治験終了日までの間に発現した、EAC が確定した最初の MACE を対象とした。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価した。On-treatment 観察期間に発現した有害事象は治験薬投与下に発現した有害事象とみなした。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。

症例数の算出

症例数は、プライマリーエンドポイントに対する非劣性の検証的仮説検定で 90%以上の検出力を確保するように設定した。症例数の算出は、FAS において EAC が確定した最初の MACE の発現件数に基づいた。ログランク検定に基づく計算では、真の HR を 1.0 と仮定した場合、EAC が確定した最初の MACE を 122 件とすることにより、HR（経口セマグルチド／プラセボ）の 95%信頼区間上限が 1.8 を上回ることを棄却するための検出力は 90%であった。3176 例が 1:1 の比率で無作為割り付けされるように計画した。

エンドポイント、仮説、統計的検定方法及び統計解析

プライマリーエンドポイント：無作為割り付けから EAC が確定した 3 つの MACE の最初の発現までの時間

プライマリーエンドポイントは、投与群（経口セマグルチド、プラセボ）を固定効果とする層別化 Cox 比例ハザードモデルで解析した。モデルはスクリーニングの心血管疾患の状況（CVD/CKD を有する又は心血管リスク因子のみ）により層別化した。

上記モデルからハザード比（HR）（経口セマグルチド／プラセボ）及び対応する両側 95%信頼区間を推定した。HR の両側 95%信頼区間の上限が 1.8 未満、又は対立仮説（H_A: HR < 1.8）に対する仮説（H_0: HR ≥ 1.8）の片側検定 p 値が 2.5%を下回った（又は両側検定の 5%に等しい）場合、経口セマグルチドのプラセボに対する非劣性は検証されたと判断することとした。

プライマリーエンドポイントの解析で経口セマグルチドのプラセボに対する非劣性が検証された場合、経口セマグルチドのプラセボに対する優越性を検証することとしていた。HR の両側 95%信頼区間上限が 1.0 未満である場合、経口セマグルチドのプラセボに対する優越性が検証されたと判断することとした。

事前に規定した感度分析はプライマリーエンドポイントの結果の安定性を検討するために実施した。事前に規定したすべての感度分析は FAS に基づいて実施した。データは、打切りに関するルール及び観察期間が試験期間より短い被験者に対する independent censoring の仮定を含む主要解析と同一のモデルにより解析する。感度分析として、その他の共変量をモデルに取り入れた解析、最終確認時点を治験薬最終投与後 38

日間とした解析及び治験薬最終投与後 7 日間とした解析を行った。プライマリーエンドポイントに対する治療効果の一貫性は、ベースライン情報に基づく以下のサブグループ別に探索的検討を行った：性別、年齢、地域、人種、BMI、HbA1c、心筋梗塞又は脳卒中の既往、腎機能、スクリーニングでの心血管疾患。サブグループ解析は in-trial 観察期間を用いた FAS に基づき実施した。

セカンダリーエンドポイント

イベント発現までの時間に関するセカンダリーエンドポイントは、主要解析と同一の方法で解析した。心血管関連エンドポイントは、FAS に基づき、in-trial 観察期間及び on-treatment 観察期間を用いて解析した。セカンダリーエンドポイントでは多重性の調整を行わなかった。有害事象により治験薬投与を中止するまでの期間に関する解析は、on-treatment 観察期間に基づいて実施した。

有害事象は、投与群（セマグルチド及びプラセボ）別に、1 件以上の事象を発現した被験者数（N）、1 件以上の事象を発現した被験者の割合（%）、件数（E）及び 100 人･年あたり（in-trial 観察期間の場合は全観察期間、on-treatment 観察期間の場合は曝露期間に基づく）の発現件数（R）で要約した。重篤な有害事象の要約及び説明において、用いる発現日は治験責任医師が報告した日とした。

また、治験薬投与の中止に至った有害事象は、上述した有害事象と同じ方法で要約した。EAC が確定したイベントも要約した。EAC が確定したイベントに使用された発現日は、EAC が確定した発現日とした。重篤な有害事象の要約は主に on-treatment 観察期間を用いた。ただし、心血管疾患、新生物、糖尿病網膜症及び稀な有害事象は in-trial 観察期間を用いた。

有効性のセカンダリーエンドポイント（HbA1c、体重及び脂質）は記述統計量により評価した。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は全般に投与群間で同様であった（表 2）。ベースラインの年齢は 66 歳で、被験者の 68.4%は男性であった。糖尿病罹患期間は 14.9 年、HbA1c は 8.2%であった。被験者の大部分（84.7%）がベースライン（スクリーニング）の時点で CVD/CKD を有していた（表 3）。

表 2：被験者背景及びベースライン特性（FAS）

	Oral sema N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	1591	1592	3183
Sex			
Male.	1084 (68.1)	1092 (68.6)	2176 (68.4)
Age (years)			
Mean (SD)	66 (7)	66 (7)	66 (7)
Median	66	66	66
Min; Max	50 ; 86	50 ; 88	50 ; 88
Age group (years).			
50 <= to < 65	700 (44.0)	634 (39.8)	1334 (41.9)
65 <= to < 75	691 (43.4)	747 (46.9)	1438 (45.2)
75 <= to < 85	196 (12.3)	201 (12.6)	397 (12.5)
85 <=	4 (0.3)	10 (0.6)	14 (0.4)
Region			
Europe	475 (29.9)	484 (30.4)	959 (30.1)
North America	556 (34.9)	550 (34.5)	1106 (34.7)
South America	196 (12.3)	205 (12.9)	401 (12.6)
Africa	102 (6.4)	93 (5.8)	195 (6.1)
Asia	262 (16.5)	260 (16.3)	522 (16.4)

Race			
White	1148 (72.2)	1152 (72.4)	2300 (72.3)
Black or African American	89 (5.6)	103 (6.5)	192 (6.0)
Asian	324 (20.4)	306 (19.2)	630 (19.8)
American Indian or Alaska Native	14 (0.9)	15 (0.9)	29 (0.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	5 (0.3)	1 (<0.1)	6 (0.2)
Other	11 (0.7)	15 (0.9)	26 (0.8)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	253 (15.9)	261 (16.4)	514 (16.1)
HbA1c (%) Mean (SD)	8.2 (1.6)	8.2 (1.6)	8.2 (1.6)
Duration of diabetes (yrs) Mean (SD)	14.7 (8.5)	15.1 (8.5)	14.9 (8.5)
Body weight (kg) Mean (SD)	91.0 (21.4)	90.8 (21.0)	90.9 (21.2)
SBP (mmHg) Mean (SD)	135 (18)	136 (18)	136 (18)
DBP (mmHg) Mean (SD)	76 (10)	76 (10)	76 (10)
Pulse rate (beats/min) Mean (SD)	71 (11)	71 (11)	71 (11)
LDL (mmol/L) Geometric mean (CV)	1.99 (44.9)	2.04 (41.2)	ND

CV: coefficient of variation; DBP: diastolic blood pressure; LDL: low density lipoprotein; N: number of subjects, %: proportion of subjects, SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation, sema: semaglutide.

表 3：心血管疾患に関連する選択基準を満たした被験者（FAS）

	Oral semaglutide N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	1591	1592	3183
Cardiovascular disease			
a. prior myocardial infarction	561 (35.3)	589 (37.0)	1150 (36.1)
b. prior stroke or transient ischaemic attack	242 (15.2)	263 (16.5)	505 (15.9)
c. prior coronary, carotid or peripheral arterial revascularisation	733 (46.1)	768 (48.2)	1501 (47.2)
d. >50% stenosis on angiography/imaging of coronary,carotid/lower extremity arteries	427 (26.8)	453 (28.5)	880 (27.6)
e. history of symptomatic coronary heart disease	356 (22.4)	375 (23.6)	731 (23.0)
f. asymptomatic cardiac ischaemia	97 (6.1)	92 (5.8)	189 (5.9)
g. chronic heart failure NYHA class II-III	188 (11.8)	200 (12.6)	388 (12.2)
h. moderate renal impairment	463 (29.1)	435 (27.3)	898 (28.2)
Cardiovascular risk factors			
i. microalbuminuria or proteinuria	518 (32.6)	533 (33.5)	1051 (33.0)
j. hypertension and left ventricular hypertrophy by ECG or imaging	381 (23.9)	400 (25.1)	781 (24.5)
k. left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging	337 (21.2)	335 (21.0)	672 (21.1)
l. ankle/brachial index < 0.9	81 (5.1)	94 (5.9)	175 (5.5)
Stratum			
Age>=50 years and presence of CV disease (a.-h.)	1350 (84.9)	1345 (84.5)	2695 (84.7)
Age>=60 years and presence of CV risk factors only (i.-l.)	241 (15.1)	247 (15.5)	488 (15.3)

N: number of subjects; %: proportion of subjects; NYHA: New York Heart Association; CV: cardiovascular.

有効性の結果：

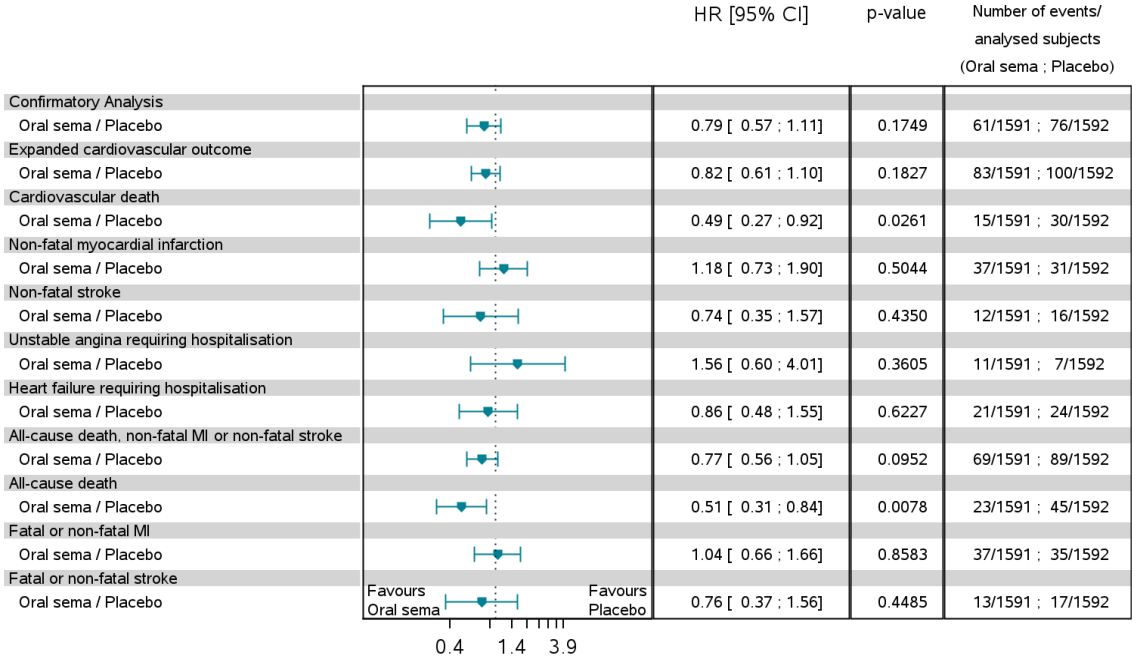
複合心血管エンドポイント（主要目的）

プライマリーエンドポイントである EAC が確定した最初の MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）を発現するまでの時間について、経口セマグルチドのプラセボに対する非劣性が検証され

た。すなわち、経口セマグルチドの心血管に対する安全性が確認された。

- 最初の MACE の発現に関するハザード比の推定値は 0.79（95%信頼区間：0.57; 1.11）であり、95%信頼区間の上限が非劣性基準である 1.8 未満を達成した（p<0.0001）。しかしながら、95%信頼区間の上限は優越性基準である 1.0 未満を達成しなかった（p=0.1749）。
- MACE の主要解析結果は事前に規定したすべての感度分析により支持された。検討したすべてのサブグループをとおして一貫した結果が認められた。
- その他の複合心血管エンドポイントについて最初の事象を発現するまでの時間を解析した結果、プライマリーエンドポイントと一致する結果が得られ、主要解析の安定性が確認された（図 1）。
  - すべての死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中：HR の推定値は 0.77（95%信頼区間：0.56; 1.05）
  - 広義の MACE〔MACE、入院を要する不安定狭心症及び入院を要する心不全〕：HR の推定値は 0.82（95%信頼区間：0.61; 1.10）

図 1：複合心血管エンドポイントの最初の発現までの時間及び各コンポーネントの最初の発現までの時間



Data from the in-trial observation period.
'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 1.
EAC: event adjudication committee; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction.

nn9924/nn9924-4221/20190108_ctr_er
21JAN2019:15:10:07 - f_forest:sas/f_forest_individual_comp_it.png

血糖コントロール（副次的目的）

- 最初の 14 週間は両投与群ともに HbA1c 値が低下し、その後は比較的一定の値を維持した。投与終了時の HbA1c は経口セマグルチドでは 1.0%低下して 7.2%に、プラセボでは 0.3%t 低下して 7.8%であった。
- 本試験期間中に体重は減少した。投与終了時において、体重は経口セマグルチドで 4.2 kg、プラセボで 0.8 kg 減少した。
- プラセボと比較して経口セマグルチドでは空腹時血中脂質プロファイルにわずかな改善が認められたが、改善の程度は大きくなかった。

安全性の結果：

本試験で実施した選択的な安全性報告に基づき、評価した注目すべき安全性領域において、経口セマグルチドの安全性に関わる新たな懸念は認められなかった。心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者における経口セマグルチドの安全性プロファイルは、第 3 相開発プログラムで評価した一般的な 2 型糖尿病集団と概ね同様であった。安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と一致しており、安全性に関して予測されない懸念はみられなかった。

有害事象（注目すべき安全性領域を含む）

有害事象の要約（事前規定した注目すべき安全性領域に関する重篤な有害事象の MedDRA 検索を含む）及び EAC が確定したイベントを表 4 に示す。

- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合はプラセボと比較して経口セマグルチドで低かった。報告された事象は多くの基本語及び器官別大分類にわかれており、特定の事象が多く発現することはなかった。
- 重篤な有害事象の大部分は重度又は中等度であり、事象のほとんどは治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合はプラセボと比較して経口セマグルチドで高かった。この違いは胃腸障害の有害事象に起因するものであった。有害事象は経口セマグルチドの投与を開始した最初の 9～10 週間に最も多く発現した（胃腸障害の有害事象に起因）が、プラセボでは明らかな時間的傾向はみられなかった。
- 注目すべき安全性領域について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった（表 4）。

表 4：有害事象（注目すべき安全領域及び EAC が確定した事象を含む）－FAS

	Oral semaglutide				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	1591				1592			
Observation time (years) - IT	2101				2081			
Exposure time (years) - OT	1932				1987			
Overview of adverse events								
Serious adverse events - OT	301	(18.9)	545	28	358	(22.5)	618	31
Permanent treatment disc. due to AEs	184	(11.6)	253	13	104	(6.5)	132	7
Safety focus areas [1]								
Gastrointestinal disorders - OT	24	(1.5)	34	2	22	(1.4)	24	1
Renal disorders - OT	15	(0.9)	16	1	18	(1.1)	22	1
Hypovolaemia - OT	10	(0.6)	12	1	7	(0.4)	7	0
Hepatic disorders - OT	4	(0.3)	4	0	6	(0.4)	6	0
Gallbladder-related disorders - OT	8	(0.5)	10	1	11	(0.7)	13	1
Pancreatitis - OT	1	(0.1)	1	0	3	(0.2)	3	0
Cardiovascular disorders - IT	130	(8.2)	190	9	155	(9.7)	209	10
Neoplasms - IT	39	(2.5)	42	2	42	(2.6)	44	2
Malignant neoplasms - IT	31	(1.9)	33	2	38	(2.4)	40	2
Diabetic retinopathy [2] - IT	113	(7.1)	127	6	101	(6.3)	113	5
Lactic acidosis - OT	3	(0.2)	3	0	2	(0.1)	2	0
Immunogenicity - OT	1	(0.1)	1	0	3	(0.2)	3	0
Rare events - IT	6	(0.4)	6	0	1	(0.1)	1	0
Overdose - OT	1	(0.1)	1	0	0			
Medication errors [2] - OT	9	(0.6)	10	1	11	(0.7)	13	1
Abuse and misuse - OT	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
Susp. trans. of infectious agent - OT	0				0			
EAC-confirmed events								
Acute kidney injury - OT	32	(2.0)	36	1.9	37	(2.3)	42	2.1
Acute pancreatitis - OT	1	(0.1)	1	0.1	3	(0.2)	3	0.2

Cardiovascular events - IT	85	(5.3)	119	5.7	108	(6.8)	135	6.5
Malignant neoplasm (excl. thyroid) - IT	41	(2.6)	50	2.4	48	(3.0)	61	2.9
Malignant thyroid neoplasm - IT	2	(0.1)	3	0.1	0			
Lactic acidosis - OT	1	(0.1)	1	0.1	1	(0.1)	1	0.1

[1]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported serious adverse events; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported (serious and non-serious events)
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial; Susp. trans.: suspected transmission.

重大な低血糖

いずれの投与群においても重大な低血糖を発現した被験者の割合は低く、経口セマグルチド群で 1.4%、プラセボ群で 0.8%であった。経口セマグルチド群で認められた低血糖は、いずれも発現時にインスリン又は SU を使用していた被験者で報告されたものであった。

臨床検査

本試験中、経口セマグルチドを投与した被験者でアミラーゼ及びリパーゼが増加した。投与終了時においてアミラーゼが基準範囲を超える被験者の割合はプラセボ（5.2%）と比較して経口セマグルチド（7.6%）でわずかに高かった。リパーゼが基準範囲を超える被験者は、プラセボ（10.7%）と比較して経口セマグルチド（15.6%）で多かった。その他の臨床検査項目において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

バイタルサイン

本試験中、経口セマグルチド及びプラセボのいずれの投与群においても血圧が低下した。血圧の低下量はわずかであったものの、低下量はプラセボと比較して経口セマグルチドで大きかった。経口セマグルチドではベースラインから投与終了時にかけて脈拍数が増加した（4 拍／分）が、プラセボで変化はみられなかった（表 5）。

表 5：血圧及び脈拍数（FAS 及び on-treatment）

	Oral semaglutide	Placebo
Number of subjects	1591	1592
Systolic blood pressure (mmHg, Mean (SD)		
Week 0	135 (18)	136 (18)
End-of-treatment	131 (17)	134 (16)
Change from baseline	-5 (18)	-2 (18)
Diastolic blood pressure (mmHg), Mean (SD)		
Week 0	76 (10)	76 (10)
End-of-treatment	75 (10)	74 (10)
Change from baseline	-1 (11)	-2 (10)
Pulse rate (bpm), Mean (SD)		
Week 0	71 (11)	71 (11)
End-of-treatment	74 (11)	71 (11)
Change from baseline	4 (11)	-0 (11)

Observed values; SD: standard deviation.

眼の検査及び糖尿病網膜症

経口セマグルチドでは、糖尿病網膜症及びその関連合併症を発現した被験者の割合がプラセボと比較してやや高かったが、その違いは小さく、認められた事象は概ね群間で同質なものであった。経口セマグルチドにより当該事象が重症化するような兆候はみられなかった。

全体の結論： 本 CVOT では試験終了時にすべての被験者について生存状況を確認した。当該試験では、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者において MACE のリスクが 80%増加することを否定することにより、経口セマグルチドのプラセボに対する非劣性を検証し、主要目的を達成した。 • EAC が確定した最初の MACE の発現に関するハザード比の推定値は 0.79（95%信頼区間：0.57; 1.11）であった。 • MACE に関する主要解析はすべての感度分析により支持され、検討したすべてのサブグループで一貫した結果が認められた。 • 経口セマグルチドの全般的安全性プロファイルは GLP-1 受容体作動薬で知られるプロファイルと一致していた。 • 心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者における経口セマグルチドの安全性プロファイルは、第 3 相開発プログラムで評価した一般的な 2 型糖尿病集団と概ね同様であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.31.2 有害事象

表2.7.6.31.2-1 重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 最大の解析対象集団

	Oral sema N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	1591				1592			
Exposure time (years)	1932				1987			
Events	301	(18.9)	545	28	358	(22.5)	618	31
心臓障害	97	(6.1)	134	7	111	(7.0)	148	7
急性心筋梗塞	21	(1.3)	25	1	22	(1.4)	25	1
不安定狭心症	19	(1.2)	20	1	15	(0.9)	18	1
心筋梗塞	11	(0.7)	11	1	9	(0.6)	9	0
うっ血性心不全	9	(0.6)	12	1	9	(0.6)	11	1
冠動脈疾患	9	(0.6)	9	0	13	(0.8)	13	1
狭心症	8	(0.5)	9	0	7	(0.4)	7	0
心房細動	6	(0.4)	8	0	14	(0.9)	14	1
心停止	5	(0.3)	6	0	0			
慢性心不全	5	(0.3)	5	0	8	(0.5)	9	0
心房粗動	3	(0.2)	3	0	1	(0.1)	1	0
第二度房室ブロック	3	(0.2)	3	0	1	(0.1)	1	0
急性左室不全	2	(0.1)	2	0	2	(0.1)	2	0
急性心不全	2	(0.1)	3	0	2	(0.1)	2	0
心筋虚血	2	(0.1)	2	0	3	(0.2)	3	0
心不全	2	(0.1)	2	0	7	(0.4)	8	0
冠動脈狭窄	1	(0.1)	1	0	3	(0.2)	3	0
冠動脈硬化症	1	(0.1)	1	0	0			
急性冠動脈症候群	1	(0.1)	1	0	0			
虚血性心筋症	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
徐脈	1	(0.1)	1	0	0			
心筋炎	1	(0.1)	1	0	0			
心筋症	1	(0.1)	1	0	0			
心室細動	1	(0.1)	1	0	0			
心肺停止	1	(0.1)	1	0	3	(0.2)	3	0
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.1)	1	0	0			
第一度房室ブロック	1	(0.1)	1	0	0			
頻脈	1	(0.1)	1	0	0			
不整脈	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
変性大動脈弁疾患	1	(0.1)	1	0	0			
プリンツメタル狭心症	0				1	(0.1)	1	0
冠動脈血栓症	0				1	(0.1)	1	0
冠動脈攣縮	0				1	(0.1)	1	0
完全房室ブロック	0				1	(0.1)	1	0
高血圧性心疾患	0				1	(0.1)	1	0
左室不全	0				4	(0.3)	4	0
上室性頻脈	0				1	(0.1)	1	0
心原性ショック	0				1	(0.1)	1	0
心室性頻脈	0				1	(0.1)	1	0
心腎症候群	0				1	(0.1)	1	0
心粗動	0				1	(0.1)	1	0
心肺不全	0				1	(0.1)	1	0
洞結節機能不全	0				1	(0.1)	1	0
無脈性電気活動	0				1	(0.1)	1	0
感染症および寄生虫症	67	(4.2)	75	4	73	(4.6)	93	5
肺炎	12	(0.8)	13	1	21	(1.3)	21	1
蜂巣炎	9	(0.6)	9	0	7	(0.4)	7	0
胃腸炎	5	(0.3)	5	0	5	(0.3)	5	0
骨髄炎	5	(0.3)	5	0	1	(0.1)	1	0
憩室炎	3	(0.2)	3	0	2	(0.1)	2	0
尿路感染	3	(0.2)	3	0	5	(0.3)	5	0
敗血症	3	(0.2)	3	0	6	(0.4)	6	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure. MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
インフルエンザ	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
下気道感染	2 (0.1)	2	0	0		
尿路性敗血症	2 (0.1)	2	0	3 (0.2)	5	0
敗血症性ショック	2 (0.1)	2	0	3 (0.2)	3	0
よう	1 (0.1)	1	0	0		
アシネトバクター性肺炎	1 (0.1)	1	0	0		
インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	1	0	0		
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	1	0	0		
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.1)	1	0	0		
レンサ球菌性肺炎	1 (0.1)	1	0	0		
医療機器関連感染	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	3	0
感染性腱鞘炎	1 (0.1)	1	0	0		
気管支炎	1 (0.1)	1	0	3 (0.2)	4	0
急性腎盂腎炎	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
細菌性上気道感染	1 (0.1)	1	0	0		
細菌性心内膜炎	1 (0.1)	1	0	0		
四肢膿瘍	1 (0.1)	1	0	0		
処置後肺炎	1 (0.1)	1	0	0		
上気道感染	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
髄膜炎	1 (0.1)	1	0	0		
脊髄炎	1 (0.1)	1	0	0		
胆嚢蓄膿	1 (0.1)	1	0	0		
蓄膿	1 (0.1)	1	0	0		
注射部位膿瘍	1 (0.1)	1	0	0		
糖尿病性壊疽	1 (0.1)	1	0	0		
糖尿病性足感染	1 (0.1)	1	0	0		
膿創	1 (0.1)	1	0	0		
肺結核	1 (0.1)	1	0	0		
発疹熱	1 (0.1)	1	0	0		
副鼻腔炎	1 (0.1)	1	0	0		
クレブシエラ菌性肺炎	0			1 (0.1)	1	0
ブドウ球菌性菌血症	0			1 (0.1)	1	0
ルードウィッヒ口峡炎	0			1 (0.1)	1	0
壊疽	0			1 (0.1)	1	0
感染性胆嚢炎	0			1 (0.1)	1	0
眼窩周囲蜂巣炎	0			1 (0.1)	1	0
口腔感染	0			1 (0.1)	1	0
術後創感染	0			2 (0.1)	2	0
処置後感染	0			1 (0.1)	1	0
処置後蜂巣炎	0			1 (0.1)	1	0
腎盂腎炎	0			1 (0.1)	1	0
足部白癬	0			1 (0.1)	1	0
唾液腺炎	0			2 (0.1)	2	0
帯状疱疹	0			1 (0.1)	1	0
大腸菌性腎盂腎炎	0			1 (0.1)	1	0
大腸菌性肺炎	0			1 (0.1)	1	0
丹毒	0			3 (0.2)	3	0
胆道性敗血症	0			1 (0.1)	1	0
直腸膿瘍	0			1 (0.1)	1	0
椎間板炎	0			1 (0.1)	1	0
毛包炎	0			1 (0.1)	1	0
扁桃炎	0			1 (0.1)	1	0
肛門膿瘍	0			1 (0.1)	1	0
神経系障害	38 (2.4)	52	3	45 (2.8)	57	3
虚血性脳卒中	9 (0.6)	9	0	11 (0.7)	12	1
低血糖性意識消失	9 (0.6)	11	1	6 (0.4)	8	0
失神	7 (0.4)	7	0	4 (0.3)	4	0
頚動脈狭窄	4 (0.3)	4	0	4 (0.3)	5	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
一過性脳虚血発作	3 (0.2)	3	0	6 (0.4)	6	0
頚動脈閉塞	2 (0.1)	2	0	0		
脳症	2 (0.1)	2	0	0		
不全片麻痺	2 (0.1)	3	0	0		
浮動性めまい	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
ラクナ脳卒中	1 (0.1)	1	0	0		
感覚鈍麻	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
視神経炎	1 (0.1)	1	0	0		
小脳梗塞	1 (0.1)	1	0	0		
神経炎	1 (0.1)	2	0	0		
第６脳神経麻痺	1 (0.1)	1	0	0		
低血糖性痙攣	1 (0.1)	1	0	0		
脳梗塞	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
パーキンソニズム	0			1 (0.1)	1	0
ラクナ梗塞	0			1 (0.1)	1	0
レヴィ小体型認知症	0			1 (0.1)	1	0
虚血性脳梗塞	0			2 (0.1)	2	0
血管性認知症	0			1 (0.1)	1	0
腰仙部神経叢障害	0			1 (0.1)	1	0
重症筋無力症	0			1 (0.1)	1	0
神経毒性	0			1 (0.1)	1	0
脊椎炎性脊髄症	0			1 (0.1)	1	0
糖尿病性ニューロパチー	0			1 (0.1)	1	0
統合運動障害	0			1 (0.1)	1	0
頭痛	0			1 (0.1)	1	0
脳虚血	0			1 (0.1)	1	0
脳血管発作	0			1 (0.1)	1	0
片頭痛	0			1 (0.1)	1	0
痙攣発作	0			2 (0.1)	2	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）	31 (1.9)	32	2	36 (2.3)	38	2
結腸腺癌	4 (0.3)	4	0	1 (0.1)	1	0
遠隔転移を伴う肺癌	2 (0.1)	2	0	0		
遠隔転移を伴う膵癌	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
下垂体の良性腫瘍	2 (0.1)	2	0	0		
肝細胞癌	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
肺腺癌	2 (0.1)	2	0	0		
Ｌ鎖病	1 (0.1)	1	0	0		
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
胃腺癌	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.1)	1	0	0		
遠隔転移を伴う甲状腺癌	1 (0.1)	1	0	0		
遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (0.1)	1	0	0		
遠隔転移を伴う膵神経内分泌腫瘍	1 (0.1)	1	0	0		
形質細胞性骨髄腫	1 (0.1)	1	0	0		
結腸癌	1 (0.1)	1	0	0		
甲状腺髄様癌	1 (0.1)	1	0	0		
真性多血症	1 (0.1)	1	0	0		
腎新生物	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
前立腺癌第３期	1 (0.1)	1	0	0		
前立腺癌第４期	1 (0.1)	1	0	0		
虫垂のカルチノイド腫瘍	1 (0.1)	1	0	0		
乳頭状腎細胞癌	1 (0.1)	1	0	0		
肺転移	1 (0.1)	1	0	0		
非ホジキンリンパ腫	1 (0.1)	1	0	0		
Ｂ細胞性リンパ腫	0			1 (0.1)	1	0
リンパ腫	0			1 (0.1)	1	0
悪性中皮腫	0			1 (0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
陰茎扁平上皮癌	0			1 (0.1)	1	0
肝癌	0			1 (0.1)	1	0
肝転移	0			1 (0.1)	1	0
基底細胞癌	0			1 (0.1)	2	0
血管腫	0			1 (0.1)	1	0
口唇扁平上皮癌	0			1 (0.1)	1	0
子宮内膜腺癌	0			1 (0.1)	1	0
小細胞癌	0			1 (0.1)	1	0
舌扁平上皮癌	0			2 (0.1)	2	0
前立腺癌	0			4 (0.3)	4	0
胆管細胞癌	0			2 (0.1)	2	0
直腸腺癌	0			1 (0.1)	1	0
乳癌	0			1 (0.1)	1	0
肺扁平上皮癌	0			1 (0.1)	1	0
腹膜の悪性新生物	0			1 (0.1)	1	0
慢性骨髄単球性白血病	0			1 (0.1)	1	0
脈絡膜黒色腫	0			1 (0.1)	1	0
膀胱移行上皮癌	0			1 (0.1)	1	0
膀胱癌	0			1 (0.1)	1	0
膵癌	0			1 (0.1)	1	0
膵腺癌	0			2 (0.1)	2	0
腎および尿路障害	25 (1.6)	27	1	32 (2.0)	37	2
急性腎障害	13 (0.8)	14	1	14 (0.9)	18	1
尿管結石症	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
血尿	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
腎結石症	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
ＩｇＡ腎症	1 (0.1)	1	0	0		
腎機能障害	1 (0.1)	1	0	0		
腎不全	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
水腎症	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
慢性腎臓病	1 (0.1)	1	0	5 (0.3)	5	0
膀胱脱	1 (0.1)	1	0	0		
急性腎前性腎不全	0			1 (0.1)	1	0
高窒素血症	0			1 (0.1)	1	0
糖尿病性腎症	0			1 (0.1)	1	0
尿失禁	0			1 (0.1)	1	0
尿道狭窄	0			1 (0.1)	1	0
胃腸障害	24 (1.5)	34	2	22 (1.4)	24	1
下痢	4 (0.3)	4	0	0		
嘔吐	4 (0.3)	4	0	0		
悪心	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
下部消化管出血	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
虚血性大腸炎	2 (0.1)	2	0	0		
腹痛	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
臍ヘルニア	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
鼠径ヘルニア	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
胃炎	1 (0.1)	1	0	0		
胃十二指腸炎	1 (0.1)	1	0	0		
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	1	0	0		
胃腸出血	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	2	0
胃潰瘍	1 (0.1)	1	0	0		
血便排泄	1 (0.1)	1	0	0		
痔核	1 (0.1)	1	0	0		
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
消化不良	1 (0.1)	1	0	0		
上腹部痛	1 (0.1)	1	0	0		
食道出血	1 (0.1)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
大腸ポリープ	1 (0.1)	1	0	0		
大腸炎	1 (0.1)	1	0	0		
膵炎	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
胃腸ポリープ出血	0			1 (0.1)	1	0
胃排出不全	0			1 (0.1)	1	0
急性膵炎	0			1 (0.1)	1	0
十二指腸潰瘍	0			1 (0.1)	1	0
出血性消化性潰瘍	0			1 (0.1)	1	0
食道炎	0			1 (0.1)	1	0
食道静脈瘤出血	0			1 (0.1)	1	0
唾液腺結石	0			1 (0.1)	1	0
腸管虚血	0			1 (0.1)	1	0
腸管腫瘤	0			1 (0.1)	1	0
潰瘍性食道炎	0			1 (0.1)	1	0
便秘	0			1 (0.1)	1	0
慢性膵炎	0			1 (0.1)	1	0
血管障害	22 (1.4)	24	1	27 (1.7)	27	1
低血圧	5 (0.3)	5	0	3 (0.2)	3	0
深部静脈血栓症	3 (0.2)	3	0	1 (0.1)	1	0
末梢血管障害	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
末梢動脈狭窄	3 (0.2)	3	0	1 (0.1)	1	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.1)	2	0	7 (0.4)	7	0
悪性高血圧	1 (0.1)	1	0	0		
起立性低血圧	1 (0.1)	1	0	3 (0.2)	3	0
高血圧	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
大動脈解離	1 (0.1)	1	0	0		
大動脈狭窄	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
末梢性虚血	1 (0.1)	1	0	3 (0.2)	3	0
末梢動脈解離	1 (0.1)	1	0	0		
末梢動脈閉塞	1 (0.1)	1	0	0		
血栓症	0			1 (0.1)	1	0
高血圧クリーゼ	0			1 (0.1)	1	0
高血圧緊急症	0			1 (0.1)	1	0
大動脈瘤	0			1 (0.1)	1	0
動脈硬化症	0			1 (0.1)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (1.4)	29	2	18 (1.1)	21	1
慢性閉塞性肺疾患	8 (0.5)	11	1	4 (0.3)	4	0
呼吸不全	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
肺塞栓症	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
肺水腫	2 (0.1)	2	0	0		
咽頭浮腫	1 (0.1)	1	0	0		
気管支反応性亢進	1 (0.1)	1	0	0		
急性肺水腫	1 (0.1)	1	0	0		
胸水	1 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
血胸	1 (0.1)	1	0	0		
呼吸困難	1 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
誤嚥	1 (0.1)	1	0	0		
特発性肺線維症	1 (0.1)	1	0	0		
肺障害	1 (0.1)	1	0	0		
閉塞性気道障害	1 (0.1)	1	0	0		
器質化肺炎	0			1 (0.1)	1	0
気管支痙攣	0			1 (0.1)	1	0
急性呼吸不全	0			2 (0.1)	3	0
睡眠時無呼吸症候群	0			1 (0.1)	1	0
低酸素症	0			1 (0.1)	1	0
肺臓炎	0			1 (0.1)	1	0
喘息	0			2 (0.1)	2	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	21	(1.3)	31	2	34	(2.1)	43	2
転倒	5	(0.3)	5	0	11	(0.7)	11	1
硬膜下血腫	3	(0.2)	3	0	0			
股関節部骨折	2	(0.1)	2	0	1	(0.1)	1	0
交通事故	2	(0.1)	2	0	1	(0.1)	1	0
処置後血尿	2	(0.1)	2	0	0			
大腿骨骨折	2	(0.1)	2	0	1	(0.1)	1	0
開放性眼球外傷	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
関節損傷	1	(0.1)	1	0	0			
関節脱臼	1	(0.1)	1	0	0			
偶発的過量投与	1	(0.1)	1	0	0			
骨盤骨折	1	(0.1)	1	0	0			
耳内異物	1	(0.1)	1	0	0			
術後胸部処置合併症	1	(0.1)	1	0	0			
上肢骨折	1	(0.1)	1	0	0			
脊椎圧迫骨折	1	(0.1)	1	0	2	(0.1)	2	0
足関節部骨折	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
脳挫傷	1	(0.1)	1	0	0			
膝蓋骨骨折	1	(0.1)	1	0	0			
肋骨骨折	1	(0.1)	1	0	0			
橈骨骨折	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
腱損傷	1	(0.1)	1	0	0			
移植部位出血	0				1	(0.1)	1	0
化学性腹膜炎	0				1	(0.1)	1	0
角膜損傷	0				1	(0.1)	1	0
冠動脈再狭窄	0				1	(0.1)	1	0
顔面骨骨折	0				1	(0.1)	1	0
頚椎骨折	0				1	(0.1)	1	0
血管偽動脈瘤	0				2	(0.1)	2	0
硬膜下出血	0				1	(0.1)	1	0
四肢損傷	0				1	(0.1)	1	0
耳部損傷	0				1	(0.1)	1	0
処置後合併症	0				2	(0.1)	2	0
処置後胆汁漏出	0				1	(0.1)	1	0
上腕骨骨折	0				2	(0.1)	2	0
前腕骨折	0				1	(0.1)	1	0
足骨折	0				1	(0.1)	1	0
大腿骨頚部骨折	0				2	(0.1)	2	0
熱傷	0				1	(0.1)	1	0
粉砕骨折	0				1	(0.1)	1	0
裂傷	0				1	(0.1)	1	0
腱断裂	0				1	(0.1)	1	0
代謝および栄養障害	19	(1.2)	21	1	20	(1.3)	22	1
低血糖	5	(0.3)	5	0	4	(0.3)	4	0
脱水	3	(0.2)	3	0	2	(0.1)	2	0
乳酸アシドーシス	3	(0.2)	3	0	2	(0.1)	2	0
高血糖	2	(0.1)	2	0	4	(0.3)	4	0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2	(0.1)	2	0	1	(0.1)	1	0
糖尿病性ケトアシドーシス	2	(0.1)	2	0	0			
コントロール不良の糖尿病	1	(0.1)	1	0	3	(0.2)	3	0
高カリウム血症	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
低カリウム血症	1	(0.1)	1	0	0			
低ナトリウム血症	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
血液量減少症	0				1	(0.1)	1	0
血液量増加症	0				1	(0.1)	1	0
成人潜在性自己免疫性糖尿病	0				1	(0.1)	1	0
糖尿病	0				1	(0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (1.1)	19	1	19 (1.2)	21	1
非心臓性胸痛	9 (0.6)	11	1	7 (0.4)	9	0
無力症	3 (0.2)	3	0	0		
胸痛	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
死亡	1 (0.1)	1	0	3 (0.2)	3	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.1)	1	0	0		
疲労	1 (0.1)	1	0	0		
末梢性浮腫	1 (0.1)	1	0	0		
ヘルニア痛	0			1 (0.1)	1	0
血管ステント再狭窄	0			1 (0.1)	1	0
心突然死	0			2 (0.1)	2	0
溺死	0			1 (0.1)	1	0
発熱	0			1 (0.1)	1	0
末梢腫脹	0			1 (0.1)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (1.1)	17	1	25 (1.6)	26	1
変形性関節症	6 (0.4)	6	0	10 (0.6)	10	1
頚部痛	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
横紋筋融解症	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
滑液包炎	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
関節炎	1 (0.1)	1	0	0		
関節障害	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
弾発指	1 (0.1)	1	0	0		
椎間板突出	1 (0.1)	1	0	0		
病的骨折	1 (0.1)	1	0	0		
変形性脊椎症	1 (0.1)	1	0	0		
リウマチ性多発筋痛	0			1 (0.1)	1	0
筋力低下	0			1 (0.1)	1	0
肩回旋筋腱板症候群	0			2 (0.1)	2	0
腰部脊柱管狭窄症	0			2 (0.1)	2	0
四肢痛	0			1 (0.1)	1	0
脊柱管狭窄症	0			1 (0.1)	1	0
仙腸骨炎	0			1 (0.1)	1	0
背部痛	0			2 (0.1)	2	0
肝胆道系障害	11 (0.7)	13	1	13 (0.8)	14	1
急性胆嚢炎	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
胆石症	2 (0.1)	2	0	4 (0.3)	4	0
肝炎	1 (0.1)	1	0	0		
肝硬変	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
肝障害	1 (0.1)	1	0	0		
急性胆管炎	1 (0.1)	1	0	0		
脂肪肝	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
胆管結石	1 (0.1)	1	0	0		
胆嚢炎	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
慢性胆嚢炎	1 (0.1)	1	0	0		
胆管瘻	0			1 (0.1)	1	0
胆嚢ポリープ	0			1 (0.1)	1	0
薬物性肝障害	0			1 (0.1)	1	0
眼障害	9 (0.6)	9	0	6 (0.4)	7	0
白内障	8 (0.5)	8	0	5 (0.3)	6	0
網膜裂孔	1 (0.1)	1	0	0		
増殖性網膜症	0			1 (0.1)	1	0
外科および内科処置	8 (0.5)	8	0	9 (0.6)	9	0
関節形成	1 (0.1)	1	0	0		
経尿道的前立腺摘除	1 (0.1)	1	0	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
股関節形成	1 (0.1)	1	0	0		
植込み型除細動器挿入	1 (0.1)	1	0	0		
心臓ペースメーカー挿入	1 (0.1)	1	0	0		
大動脈瘤修復	1 (0.1)	1	0	0		
白内障手術	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
緑内障手術	1 (0.1)	1	0	0		
胃バイパス	0			1 (0.1)	1	0
外科的脊椎固定	0			2 (0.1)	2	0
硬膜下血腫除去	0			1 (0.1)	1	0
指修復手術	0			1 (0.1)	1	0
大菱形骨切除	0			1 (0.1)	1	0
胆嚢切除	0			1 (0.1)	1	0
膝関節形成	0			1 (0.1)	1	0
血液およびリンパ系障害	6 (0.4)	7	0	3 (0.2)	3	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
貧血	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.1)	1	0	0		
白血球増加症	1 (0.1)	1	0	0		
脾臓出血	1 (0.1)	1	0	0		
生殖系および乳房障害	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
良性前立腺肥大症	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
精神障害	3 (0.2)	4	0	4 (0.3)	4	0
うつ病	1 (0.1)	1	0	0		
アルコール症	1 (0.1)	1	0	0		
錯乱状態	1 (0.1)	1	0	0		
薬物依存	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
精神状態変化	0			1 (0.1)	1	0
双極性障害	0			1 (0.1)	1	0
躁病	0			1 (0.1)	1	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)	3	0	12 (0.8)	14	1
糖尿病性足病変	2 (0.1)	2	0	6 (0.4)	7	0
皮膚潰瘍	1 (0.1)	1	0	4 (0.3)	4	0
血管炎性潰瘍	0			1 (0.1)	1	0
血管浮腫	0			1 (0.1)	1	0
皮膚筋炎	0			1 (0.1)	1	0
臨床検査	2 (0.1)	2	0	4 (0.3)	4	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.1)	1	0	0		
駆出率減少	1 (0.1)	1	0	0		
トロポニン増加	0			1 (0.1)	1	0
肝酵素上昇	0			1 (0.1)	1	0
血中カリウム増加	0			1 (0.1)	1	0
血中クレアチニン増加	0			1 (0.1)	1	0
製品の問題	1 (0.1)	1	0	0		
医療機器機能不良	1 (0.1)	1	0	0		
耳および迷路障害	0			1 (0.1)	1	0
回転性めまい	0			1 (0.1)	1	0
内分泌障害	0			2 (0.1)	2	0
甲状腺機能亢進症	0			1 (0.1)	1	0
甲状腺腫瘤	0			1 (0.1)	1	0
免疫系障害	0			1 (0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アナフィラキシー反応	0				1	(0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.31.2-2　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 最大の解析対象集団

	Oral sema N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	1591				1592			
Exposure time (years)	1932				1987			
Events	184	(11.6)	253	13	104	(6.5)	132	7
胃腸障害	108	(6.8)	133	7	26	(1.6)	33	2
悪心	46	(2.9)	46	2	8	(0.5)	8	0
嘔吐	24	(1.5)	25	1	4	(0.3)	4	0
下痢	22	(1.4)	22	1	6	(0.4)	6	0
腹部不快感	10	(0.6)	10	1	2	(0.1)	2	0
消化不良	7	(0.4)	7	0	4	(0.3)	4	0
便秘	6	(0.4)	6	0	0			
胃食道逆流性疾患	4	(0.3)	4	0	0			
鼓腸	2	(0.1)	2	0	0			
おくび	1	(0.1)	1	0	0			
レッチング	1	(0.1)	1	0	0			
胃炎	1	(0.1)	1	0	0			
胃排出不全	1	(0.1)	1	0	0			
下部消化管出血	1	(0.1)	1	0	0			
下腹部痛	1	(0.1)	1	0	0			
虚血性大腸炎	1	(0.1)	1	0	0			
酸消化性障害	1	(0.1)	1	0	0			
腹痛	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
腹部膨満	1	(0.1)	1	0	1	(0.1)	1	0
膵炎	1	(0.1)	1	0	0			
胃腸障害	0				1	(0.1)	1	0
胃潰瘍	0				1	(0.1)	1	0
急性膵炎	0				2	(0.1)	2	0
後天性食道ウエッブ	0				1	(0.1)	1	0
上腹部痛	0				1	(0.1)	1	0
食道炎	0				1	(0.1)	1	0
代謝および栄養障害	19	(1.2)	19	1	7	(0.4)	7	0
食欲減退	16	(1.0)	16	1	2	(0.1)	2	0
低血糖	2	(0.1)	2	0	0			
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	(0.1)	1	0	0			
高カリウム血症	0				1	(0.1)	1	0
高リパーゼ血症	0				1	(0.1)	1	0
高血糖	0				1	(0.1)	1	0
成人潜在性自己免疫性糖尿病	0				1	(0.1)	1	0
痛風	0				1	(0.1)	1	0
神経系障害	17	(1.1)	18	1	13	(0.8)	14	1
味覚異常	4	(0.3)	4	0	1	(0.1)	1	0
虚血性脳卒中	3	(0.2)	3	0	2	(0.1)	2	0
頭痛	3	(0.2)	3	0	2	(0.1)	2	0
脳症	2	(0.1)	2	0	0			
浮動性めまい	2	(0.1)	2	0	3	(0.2)	3	0
嗜眠	2	(0.1)	2	0	0			
視神経炎	1	(0.1)	1	0	0			
平衡障害	1	(0.1)	1	0	0			
レヴィ小体型認知症	0				1	(0.1)	1	0
虚血性脳梗塞	0				1	(0.1)	1	0
傾眠	0				1	(0.1)	1	0
健忘	0				1	(0.1)	1	0
神経毒性	0				1	(0.1)	1	0
末梢性ニューロパチー	0				1	(0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	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）	15 (0.9)	16	1	15 (0.9)	15	1
結腸腺癌	3 (0.2)	3	0	1 (0.1)	1	0
遠隔転移を伴う肺癌	2 (0.1)	2	0	0		
遠隔転移を伴う膵癌	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
肝細胞癌	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
胃腺癌	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.1)	1	0	0		
遠隔転移を伴う甲状腺癌	1 (0.1)	1	0	0		
結腸癌	1 (0.1)	1	0	0		
甲状腺髄様癌	1 (0.1)	1	0	0		
肺転移	1 (0.1)	1	0	0		
膵神経内分泌腫瘍	1 (0.1)	1	0	0		
悪性中皮腫	0			1 (0.1)	1	0
肝癌	0			1 (0.1)	1	0
肝転移	0			1 (0.1)	1	0
形質細胞性骨髄腫	0			1 (0.1)	1	0
舌扁平上皮癌	0			1 (0.1)	1	0
胆管細胞癌	0			2 (0.1)	2	0
慢性骨髄単球性白血病	0			1 (0.1)	1	0
膵癌	0			1 (0.1)	1	0
膵腺癌	0			2 (0.1)	2	0
臨床検査	15 (0.9)	18	1	3 (0.2)	3	0
リパーゼ増加	6 (0.4)	6	0	0		
アミラーゼ増加	4 (0.3)	4	0	0		
膵酵素増加	3 (0.2)	3	0	1 (0.1)	1	0
血中カルシトニン増加	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
体重減少	2 (0.1)	2	0	0		
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.5)	8	0	5 (0.3)	6	0
無力症	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
疲労	2 (0.1)	2	0	2 (0.1)	2	0
悪寒	1 (0.1)	1	0	0		
倦怠感	1 (0.1)	1	0	0		
非心臓性胸痛	1 (0.1)	1	0	0		
空腹	0			1 (0.1)	1	0
発熱	0			1 (0.1)	1	0
感染症および寄生虫症	6 (0.4)	6	0	7 (0.4)	8	0
下気道感染	1 (0.1)	1	0	0		
気管支炎	1 (0.1)	1	0	0		
急性腎盂腎炎	1 (0.1)	1	0	0		
脊髄炎	1 (0.1)	1	0	0		
敗血症性ショック	1 (0.1)	1	0	0		
肺結核	1 (0.1)	1	0	0		
胃腸炎	0			1 (0.1)	1	0
術後創感染	0			1 (0.1)	1	0
胆道性敗血症	0			1 (0.1)	1	0
膿瘍	0			1 (0.1)	1	0
敗血症	0			1 (0.1)	1	0
肺炎	0			3 (0.2)	3	0
心臓障害	6 (0.4)	8	0	10 (0.6)	10	1
心筋梗塞	2 (0.1)	2	0	0		
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1	0	3 (0.2)	3	0
急性心不全	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
虚血性心筋症	1 (0.1)	1	0	0		
心室細動	1 (0.1)	1	0	0		
心停止	1 (0.1)	1	0	0		
心房粗動	1 (0.1)	1	0	0		
うっ血性心不全	0			1 (0.1)	1	0
右室不全	0			1 (0.1)	1	0
上室性頻脈	0			1 (0.1)	1	0
心腎症候群	0			1 (0.1)	1	0
動悸	0			1 (0.1)	1	0
慢性心不全	0			1 (0.1)	1	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.3)	5	0	2 (0.1)	2	0
筋肉痛	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
関節リウマチ	1 (0.1)	1	0	0		
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	1	0	0		
病的骨折	1 (0.1)	1	0	0		
頚部痛	0			1 (0.1)	1	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.3)	5	0	3 (0.2)	3	0
そう痒症	2 (0.1)	2	0	1 (0.1)	1	0
発疹	2 (0.1)	2	0	0		
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	1	0	0		
血管浮腫	0			1 (0.1)	1	0
皮膚潰瘍	0			1 (0.1)	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.2)	3	0	2 (0.1)	2	0
胸水	1 (0.1)	1	0	0		
肺塞栓症	1 (0.1)	1	0	0		
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
発声障害	0			1 (0.1)	1	0
腎および尿路障害	3 (0.2)	3	0	9 (0.6)	9	0
急性腎障害	1 (0.1)	1	0	4 (0.3)	4	0
腎前性腎不全	1 (0.1)	1	0	0		
慢性腎臓病	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
下部尿路症状	0			1 (0.1)	1	0
腎症	0			1 (0.1)	1	0
糖尿病性腎症	0			1 (0.1)	1	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)	3	0	1 (0.1)	1	0
硬膜下血腫	1 (0.1)	1	0	0		
転倒	1 (0.1)	1	0	0		
脳挫傷	1 (0.1)	1	0	0		
移植部位出血	0			1 (0.1)	1	0
精神障害	2 (0.1)	3	0	3 (0.2)	3	0
うつ病	1 (0.1)	1	0	0		
アルコール症	1 (0.1)	1	0	0		
薬物依存	1 (0.1)	1	0	0		
易刺激性	0			1 (0.1)	1	0
双極性障害	0			1 (0.1)	1	0
躁病	0			1 (0.1)	1	0
外科および内科処置	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
環状切除	1 (0.1)	1	0	0		
胃バイパス	0			1 (0.1)	1	0
肝胆道系障害	1 (0.1)	1	0	5 (0.3)	5	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - on-treatment - full analysis set

	Oral sema			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胆嚢炎	1 (0.1)	1	0	0		
肝硬変	0			1 (0.1)	1	0
急性胆嚢炎	0			1 (0.1)	1	0
胆石症	0			3 (0.2)	3	0
血管障害	1 (0.1)	1	0	4 (0.3)	4	0
大動脈解離	1 (0.1)	1	0	0		
起立性低血圧	0			1 (0.1)	1	0
大動脈狭窄	0			1 (0.1)	1	0
低血圧	0			1 (0.1)	1	0
末梢動脈閉塞性疾患	0			1 (0.1)	1	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	1	0	0		
回転性めまい	1 (0.1)	1	0	0		
免疫系障害	1 (0.1)	1	0	2 (0.1)	2	0
過敏症	1 (0.1)	1	0	1 (0.1)	1	0
サルコイドーシス	0			1 (0.1)	1	0
眼障害	0			1 (0.1)	1	0
黄斑症	0			1 (0.1)	1	0
血液およびリンパ系障害	0			1 (0.1)	1	0
鉄欠乏性貧血	0			1 (0.1)	1	0
生殖系および乳房障害	0			1 (0.1)	1	0
勃起不全	0			1 (0.1)	1	0
内分泌障害	0			1 (0.1)	1	0
甲状腺機能亢進症	0			1 (0.1)	1	0

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.31.2-3　転帰「死亡」の有害事象 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
100005/ Placebo/ M/69/26.6	2	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/心突然死/SUDDEN CARDIAC DEATH	2017-08-03/ 150	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
100009/ Placebo/ M/63/29.8	1	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/心突然死/SUDDEN CARDIAC DEATH	2018-05-09/ 421	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
103004/ Placebo/ M/61/31.5	3	傷害、中毒および処置合併症/曝露、化学的損傷および中毒/化学性腹膜炎/POST OPERATIVE BILIARY PERITONITIS	2017-09-26/ 194	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
135003/ Placebo/ M/63/36.4	2	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/肺炎/PNEUMONIA	2017-06-10/ 45	Yes	15	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
160009/ Oral sema/ M/65/34.2	1	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/MYOCARDIAL INFARCT	2017-08-20/ 63	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
160092/ Placebo/ M/62/32.1	1	心臓障害/冠動脈障害/心筋虚血/ISCHEMIC HEART DISEASE	2017-10-08/ 63	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
233005/ Oral sema/ M/73/28.7	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）/非ホジキンＢ細胞性リンパ腫/びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫/DIFFUSE LARGE CELL B CELL LYMPHOMA IN THE LUNGS	2017-07-28/ 123	Yes	339	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
261003/ Oral sema/ M/65/39.1	1	血管障害/瘤および動脈解離/大動脈解離/DISSECTION OF ASCENDING AORTA	2017-07-19/ 134	Yes	2	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
318018/ Oral sema/ M/78/23.5	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）/悪性および詳細不明の肝胆道系新生物/肝細胞癌/HEPATO CELLULAR CARCINOMA METASTATIC	2018-02-19/ 276	Yes	95	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
318024/ Oral sema/ M/81/27.6	1	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/下気道感染/LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION.	2017-07-29/ 57	Yes	11	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
401004/ Oral sema/ M/73/28.3	2	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH	2017-12-07/ 274	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
401009/ Placebo/ M/69/31.4	1	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/DEATH DUE TO MYOCARDIAL INFARCTION	2017-05-05/ 10	Yes	4	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
402001/ Oral sema/ M/67/28.8	8	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH	2017-10-23/ 263	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
404012/ Placebo/ M/54/41.3	2	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/HEART ATTACK	2017-10-16/ 255	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
406001/ Oral sema/ M/71/19.2	8	呼吸器、胸郭および縦隔障害/気管支障害（新生物を除く）/慢性閉塞性肺疾患/ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	2018-04-13/ 390	Yes	7	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
406001/ Oral sema/ M/71/19.2	9	傷害、中毒および処置合併症/損傷ＮＥＣ/硬膜下血腫/BILATERAL SUBDURAL HEMATOMA	2018-04-16/ 393	Yes	4	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
	10	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/気管支炎/ACUTE BRONCHITIS	2018-04-13/ 390	Yes	7	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
408012/ Placebo/ M/72/21.7	3	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）/悪性および詳細不明の消化管新生物/舌扁平上皮癌/SQUAMOUS CELL CARCINOMA AT BASE OF TONGUE	2017-09-01/ 113	Yes	262	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
431006/ Placebo/ M/79/27.1	2	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/肺炎/PNEUMONIA ASSOCIATED WITH VENTILOTHERAPY	2018-03-11/ 341	Yes	12	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
432003/ Placebo/ M/72/28.1	2	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	2018-01-17/ 254	Yes	4	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
432025/ Placebo/ F/81/39.6	1	心臓障害/冠動脈障害/急性心筋梗塞/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.	2018-04-25/ 261	Yes	3	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
434029/ Placebo/ M/60/27.2	3	心臓障害/心不全/心原性ショック/CARDIOGENIC SHOCK	2018-04-20/ 278	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
461008/ Placebo/ F/82/33.0	3	心臓障害/心不全/慢性心不全/HARTFAILURE, NYHA CLASS III	2018-07-01/ 409	Yes		Yes/ MODERATE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
464005/ Oral sema/ M/82/28.1	3	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）/悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物/肺の悪性新生物/MALIGNANT LUNG TUMORS	2017-12-11/ 305	No	260	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
561003/ Placebo/ M/53/19.0	1	心臓障害/心不全/心不全/HEART FAILURE	2017-06-18/ 129	Yes	38	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
	2	心臓障害/冠動脈障害/冠動脈疾患/WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE	2017-06-18/ 129	Yes	38	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
562007/ Placebo/ M/68/30.9	2	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH	2018-06-16/ 495	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
566004/ Placebo/ M/55/29.3	1	心臓障害/心不全/慢性心不全/GRADE IV CARDIAC FAILURE	2017-02-23/ 29	Yes	9	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
566011/ Placebo/ M/72/27.5	1	心臓障害/心不全/慢性心不全/HEART FAILURE NYHA CLASS IV	2017-04-25/ 42	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
566014/ Placebo/ M/61/23.7	1	心臓障害/心不全/心腎症候群/CARDIAC FAILURE DUE TO CARDIORENAL COMPLICATION	2017-10-03/ 201	Yes	19	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
566015/ Placebo/ M/63/25.0	1	心臓障害/冠動脈障害/急性心筋梗塞/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	2017-07-18/ 119	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
567005/ Oral sema/ F/77/39.8	1	腎および尿路障害/腎障害（腎症を除く）/腎機能障害/RENAL IMPAIRMENT	2017-03-27/ 46	Yes	51	Yes/ SEVERE/ FATAL	POSSIBLE/DOSE NOT CHANGED	No
567013/ Oral sema/ M/76/26.5	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸器系障害ＮＥＣ/肺障害/LUNG CONDITION	2018-07-12/ 489	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
604005/ Placebo/ M/57/27.0	3	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH FROM NATURAL CAUSES	2018-03-20/ 400	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
611004/ Placebo/ M/68/29.6	3	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/腹部敗血症/ABDOMINAL SEPSIS	2018-02-22/ 372	No	16	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
631022/ Placebo/ M/76/30.5	1	心臓障害/心不全/心肺不全/CARDIOPULMONARY FAILURE	2017-06-04/ 45	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
632005/ Placebo/ M/58/28.2	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）/悪性および詳細不明の肝胆道系新生物/肝細胞癌/LIVER CELL CARCINOMA	2017-07-10/ 145	Yes	397	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
632022/ Oral sema/ M/73/27.2	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）/悪性および詳細不明の肝胆道系新生物/肝細胞癌/HEPATOCELLULAR CARCINOMA	2018-03-15/ 357	Yes	151	Yes/ SEVERE/ FATAL	POSSIBLE/DRUG WITHDRAWN	No
	4	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	2018-08-12/ 507	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
632028/ Oral sema/ M/63/26.8	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）/悪性および詳細不明の消化管新生物/遠隔転移を伴う膵癌/PANCRESE CANCER WITH LIVER METASTASIS	2017-12-13/ 174	Yes	180	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
664005/ Placebo/ M/70/24.8	5	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）/悪性および詳細不明の消化管新生物/胃腺癌/ADENOCARCINOMA GASTRIC STAGE IV WITH METASTASES	2018-03-15/ 371	Yes	29	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
701006/ Placebo/ M/60/36.3	1	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/MYOCARDIAL INFARCTION	2018-06-16/ 403	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
705009/ Oral sema/ M/68/27.7	4	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/UNCONFIRMED MYOCARDIAL INFARCTION	2018-07-30/ 426	Yes	2	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
705011/ Placebo/ F/50/42.4	1	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH	2017-12-15/ 161	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
731002/ Placebo/ F/80/31.6	1	心臓障害/冠動脈障害/心筋虚血/ISCHAEMIC HEART DISEASE	2018-03-06/ 398	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
	2	心臓障害/心障害徴候および症状/高血圧性心疾患/HYPERTENSIVE HEART DISEASE	2018-03-06/ 398	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
731002/ Placebo/ F/80/31.6	3	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/肺炎/BRONCHOPNEUMONIA	2018-03-06/ 398	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
737003/ Oral sema/ M/83/32.1	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）/悪性および詳細不明の消化管新生物/胃腺癌/METASTATIC GASTRIC ADENOCARCINOMA	2017-03-03/ 2	Yes	210	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
737004/ Placebo/ M/78/25.4	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）/悪性および詳細不明の肝胆道系新生物/胆管細胞癌/METASTATIC CHLOANGIOCARCINOMA	2018-05-30/ 433	No	2	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
	5	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/肺炎/BRONCHOPNEUMONIA	2018-05-30/ 433	No	2	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
802009/ Oral sema/ M/65/42.8	1	心臓障害/不整脈/心停止/CARDIAC ARREST LEADING TO DEATH	2018-04-16/ 385	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	POSSIBLE/DOSE NOT CHANGED	No
807011/ Oral sema/ M/62/36.8	9	感染症および寄生虫症/細菌感染症/細菌性敗血症/BACTERIAL SEPSIS	2018-02-02/ 318	No	15	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
809002/ Placebo/ M/79/33.1	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）/中皮腫/悪性中皮腫/MALIGNANT LUNG MESOTHELIOMA	2017-12-12/ 307	Yes	123	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
809002/ Placebo/ M/79/33.1	5	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/肺炎/PNEUMONIA	2018-04-04/ 420	Yes	10	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
811015/ Oral sema/ F/76/42.9	1	心臓障害/冠動脈障害/急性心筋梗塞/NON-STE MI	2018-01-29/ 179	Yes	20	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
	2	神経系障害/中枢神経系血管障害/虚血性脳卒中/ISCHEMIC STROKE	2018-01-31/ 181	Yes	18	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
814019/ Oral sema/ M/76/35.4	1	心臓障害/不整脈/心停止/CARDIAC ARREST	2017-07-06/ 24	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
	2	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/MYOCARDIAL INFARCTION	2017-07-06/ 24	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
815003/ Placebo/ M/61/38.6	6	腎および尿路障害/腎障害（腎症を除く）/急性腎障害/ACUTE RENAL FAILURE SUPERIMPOSED ON CHRONIC KIDNEY DISEASE	2018-04-28/ 450	No	8	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
	7	代謝および栄養障害/電解質および水分バランス異常/高カリウム血症/HYPERKALEMIA	2018-04-28/ 450	No	8	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
	8	心臓障害/不整脈/無脈性電気活動/PEA ARREST	2018-05-05/ 457	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
817003/ Placebo/ F/74/39.7	3	心臓障害/不整脈/心肺停止/CARDIO PULMONARY ARREST	2017-05-29/ 116	No	2	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
819003/ Placebo/ F/59/44.5	2	心臓障害/不整脈/心肺停止/CARDIOPULMONARY ARREST	2017-12-31/ 336	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
819008/ Oral sema/ M/64/43.1	3	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/DEATH, SECONDARY TO MYOCARDIAL INFARCTION	2018-05-06/ 444	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
819015/ Oral sema/ M/75/36.9	5	心臓障害/冠動脈障害/冠動脈疾患/WORSENING OF CORONARY DISEASE	2018-08-04/ 492	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
825006/ Placebo/ M/79/29.5	8	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）/非ホジキンＢ細胞性リンパ腫/びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫/DIFFUCE LARGE B-CELL LYMPHOMA	2018-01-03/ 336	Yes	15	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
	10	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/敗血症性ショック/SEVERE SEPTIC SHOCK	2018-01-17/ 350	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
828007/ Placebo/ M/83/26.6	1	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH OF NATURAL CAUSES	2017-10-05/ 143	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
832004/ Oral sema/ M/69/40.6	5	心臓障害/不整脈/心停止/CARDIAC ARREST	2018-05-04/ 449	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
832006/ Placebo/ M/58/45.3	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸器系障害ＮＥＣ/呼吸不全/RESPATORY FAILURE	2017-12-20/ 289	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
	4	心臓障害/冠動脈障害/急性心筋梗塞/STEMI	2017-12-15/ 284	Yes	6	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
	5	感染症および寄生虫症/詳細不明な感染体による感染症/敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	2017-12-18/ 287	Yes	3	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
835009/ Placebo/ M/64/29.2	5	心臓障害/不整脈/心肺停止/ACUTE CARDIOPULMONARY ARREST	2017-05-30/ 33	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
838004/ Placebo/ M/62/32.7	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）/転移/肝転移/LIVER NEOPLASM METASTASIS, UNKNOWN IS PRIMARY	2017-08-25/ 183	Yes	120	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
840005/ Placebo/ M/74/43.4	3	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）/悪性および詳細不明の肝胆道系新生物/肝癌/ADENOCARCINOMA IN LIVER	2017-12-01/ 296	Yes	48	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No
842007/ Placebo/ M/76/24.5	1	心臓障害/不整脈/洞結節機能不全/SICK SINUS SYNDROME NO UNDERLYING DISEASE, DIAGNOSED WHEN IN HOSPITAL	2017-06-19/ 125	No	2	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
843002/ Placebo/ M/70/33.4	1	心臓障害/冠動脈障害/冠動脈血栓症/CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS WITH ACUTE THROMBOSIS	2017-06-22/ 133	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	POSSIBLE/DOSE NOT CHANGED	No
	2	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/溺死/DROWNING	2017-06-22/ 133	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	POSSIBLE/DOSE NOT CHANGED	No
852004/ Placebo/ M/68/30.9	1	心臓障害/不整脈/心肺停止/ACUTE CARDIOPULMONARY ARREST	2018-06-28/ 497	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
852015/ Oral sema/ F/62/43.0	18	心臓障害/不整脈/心肺停止/CARDIOPULMONARY ARREST	2018-07-20/ 347	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
856006/ Placebo/ M/75/33.1	6	心臓障害/不整脈/心肺停止/CARDIO PULMONARY ARREST	2017-12-14/ 315	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
856009/ Placebo/ F/65/25.8	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）/悪性および詳細不明の消化管新生物/遠隔転移を伴う膵癌/PANCREATIC ADENOCARCINOMA WITH METASTASIS TO THE LIVER	2017-02-24/ 3	Yes	196	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG INTERRUPTED	No
858008/ Oral sema/ M/83/35.0	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）/悪性および詳細不明の皮膚新生物/遠隔転移を伴う悪性黒色腫/METASTATIC MELANOMA WORSENING (PULMONARY METASTASIS AND MULTIPLE LIVER METASTASIS)	2017-07-06/ 134	Yes	209	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DRUG WITHDRAWN	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

Adverse events with fatal outcome - in-trial - full analysis set

Subject ID/ Planned trial product/ Sex/Age/BMI	AE no.	System organ class/ High level group term/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Onset trial day	On-treatment	Event duration (days)	Serious/ Severity/ Outcome	Relation/Action	Related to technical complaint
861005/ Placebo/ M/60/31.2	2	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/MYOCARDIAL INFARCTION	2017-08-09/ 157	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/DOSE NOT CHANGED	No
862001/ Placebo/ M/61/30.5	5	心臓障害/冠動脈障害/心筋梗塞/FATAL MYOCARDIAL INFARCTION	2018-01-03/ 337	Yes	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
864005/ Oral sema/ M/68/38.7	6	心臓障害/心不全/うっ血性心不全/WORSENING OF CONGESTIVE HEART FAILURE	2018-07-08/ 518	No	49	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No
869013/ Placebo/ M/79/27.8	4	一般・全身障害および投与部位の状態/致命的転帰/死亡/DEATH (UNKNOWN CAUSE)	2017-09-14/ 84	No	1	Yes/ SEVERE/ FATAL	UNLIKELY/NOT APPLICABLE	No

'Onset date': as determined by the investigator; 'Trial day': days from the date of the first dose of trial product to the date of the onset of the AE; 'Relation': relationship to trial product as judged by the investigator; 'Action': action taken to trial product.
M: male; F: female; 'Age': age in years; BMI: body mass index (kg/m^2); AE: adverse event. MedDRA version 20.1

2.7.6.32.1. NN9924-4280

2.7.6.32.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID：NN9924-4280	
Clinicaltrials.gov identifier： NCT03021187 Paediatric status： EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1180-3637 IND number：114,464 EudraCT number：2016-000988-16 Japanese registration number：JapicCTI-173508
治験の標題： PIONEER 8 – Insulin add-on インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの有効性及び安全性の検討（プラセボ対照）—52 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	
治験責任医師名： 本試験では、111 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 [redacted], Japan [redacted], Canada	
治験実施施設： 本試験は以下の 9 ヵ国の 111 施設で実施された： カナダ：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） フランス：10 施設（スクリーニング実施施設）／10 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ギリシャ：6 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） インド：9 施設（スクリーニング実施施設）／9 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 日本：18 施設（スクリーニング実施施設）／18 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） メキシコ：2 施設（スクリーニング実施施設）／2 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ポーランド：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ロシア連邦：6 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：49 施設（スクリーニング実施施設）／48 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2017 年 2 月 2 日 終了日（主要）：2018 年 1 月 18 日 終了日（国際）：2018 年 8 月 22 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相

Cut-off date：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 10 月 3 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

報告書作成日：
2019 年 2 月 12 日

本試験の科学的背景及び根拠：
本プラセボ対照試験は、試験への組入れ時にインスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンとの併用療法で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、プラセボと比較して 3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の臨床的効果を評価するためにデザインされた。本試験は、2 型糖尿病治療カスケードにおいて、インスリンに追加して経口セマグルチドを使用する治療を支持するため、第 3a 相開発プログラム（PIONEER）の一部として実施された。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：
- インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討する。

副次的目的：
- インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の体重に対する効果をプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討する。
- インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性をプラセボの 1 日 1 回投与と比較検討する。

Estimand
有効性の各エンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）及び副次的 estimand（仮想 estimand）を治験実施計画書で定義した。これらの estimand は、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各 estimand の目的を以下に示す。「治療方針」及び「仮想」の用語は、ICH-E9 の補遺（案）の用語に基づいている。

主要 estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む治療効果（経口セマグルチド vs.プラセボ）を評価する〔intention-to-treat (ITT) の原則〕。この estimand は、経口セマグルチドの集団レベルでの治療効果の推定を目的としており、対象患者集団における治療方針の決定に関わる人（規制当局等）に関連すると考えられる。

副次的 estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド vs.プラセボ）を評価する（on-treatment の原則）。この仮想 estimand は、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者にあてはまるシナリオの一つを反映しており、この estimand は、予想される達成可能な治療効果に基づいて患者ごとに臨床的な決定を行う医師に関連すると考えられる。

治験方法：

本試験は、52 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、多国籍、4 群試験である。本試験では、インスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンとの併用療法を受けている 2 型糖尿病患者を対象として、3 用量の経口セマグルチドの 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

各被験者の総試験参加期間は約 59 週間であった。本試験は、2 週間のスクリーニング期間、その後の 52 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。無作為割り付けされた治験薬の投与期間（52 週間）は、最初の 26 週間のインスリン治療に制限があるインスリン治療固定期間、及びそれに続く 26 週間のインスリン治療を制限なく調節できるインスリン治療調節期間に分けられた。被験者を 4 つの投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付け、バイアスを回避するため二重盲検化した。無作為割り付けでは、人種（日本人／非日本人）、スクリーニング時の治療（メトホルミン及びインスリン）により層別化し、各層において 4 つの投与群に均等に割り付けた。被験者は、3 mg から投与を開始し、それぞれの維持用量に到達するまで 4 週間ごとの用量漸増法に従って用量を漸増した。用量漸増では、すべての投与群及び用量を盲検化した。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。

被験者は治験実施施設に 12 回来院することとした。加えて、治験責任医師との 7 回の電話コンタクトが予定された。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することが可能であった。早期に治験薬の投与を中止した被験者や追加の糖尿病薬を開始した被験者を含めた、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためのあらゆる努力がなされた。

計画及び解析された被験者数：

計 720 が無作為割り付けされるように計画された。1038 例がスクリーニングを受け、731 例が無作為割り付けされた。全体として、無作為割り付けされた被験者の 95.3%が試験を完了した。

表 1：被験者の内訳

	Oral sema 3 mg N	(%)	Oral sema 7 mg N	(%)	Oral sema 14 mg N	(%)	Placebo N	(%)	Total N	(%)
Screened									1038	
Screening failures									307	(29.6)
Randomised	184		182		181		184		731	
Exposed	184	(100)	181	(99.5)	181	(100)	184	(100)	730	(99.9)
Treatment completers [1]	160	(87.0)	148	(81.3)	144	(79.6)	162	(88.0)	614	(84.0)
Without rescue medication	110	(59.8)	115	(63.2)	115	(63.5)	100	(54.3)	440	(60.2)
With rescue medication	50	(27.2)	33	(18.1)	29	(16.0)	62	(33.7)	174	(23.8)
Premature trial product discontinuation	24	(13.0)	34	(18.7)	37	(20.4)	22	(12.0)	117	(16.0)
Exposed										
Adverse event(s)	13	(7.1)	16	(8.8)	26	(14.4)	5	(2.7)	60	(8.2)
Violation of in-/excl. crit.	2	(1.1)	4	(2.2)	2	(1.1)	2	(1.1)	10	(1.4)
Intention of becoming pregnant	0		0		0		1	(0.5)	1	(0.1)
Participate another clin. trial [2]	0		0		0		0		0	
Calcitonin value >= 100 ng/L	0		0		0		0		0	
Subject withdrawal from trial	0		2	(1.1)	2	(1.1)	3	(1.6)	7	(1.0)
Pregnancy	0		1	(0.5)	0		0		1	(0.1)
Other	9	(4.9)	10	(5.5)	7	(3.9)	11	(6.0)	37	(5.1)
Not exposed										
Violation of in-/excl. crit.	0		1	(0.5)	0		0		1	(0.1)
Trial completers [3]	174	(94.6)	173	(95.1)	175	(96.7)	175	(95.1)	697	(95.3)
Completed treatment	157	(85.3)	148	(81.3)	144	(79.6)	160	(87.0)	609	(83.3)
Discontinued trial product	17	(9.2)	25	(13.7)	31	(17.1)	15	(8.2)	88	(12.0)
Withdrawal from trial - primary reason	10	(5.4)	9	(4.9)	6	(3.3)	9	(4.9)	34	(4.7)
Lost to follow-up	10	(5.4)	3	(1.6)	1	(0.6)	4	(2.2)	18	(2.5)
Withdrawal by subject	0		6	(3.3)	2	(1.1)	5	(2.7)	13	(1.8)
Other	0		0		3	(1.7)	0		3	(0.4)
Died	0		0		3	(1.7)	0		3	(0.4)

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'primary reason': according to the end-of-trial form; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication other than insulin (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of insulin (a more than 20% increase in dose relative to baseline) across 2 consecutive visits or more, with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性（日本のみ：同意取得時点で 20 歳以上の男性又は女性）。スクリーニングの 90 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.0%以上、9.5%以下（53 mmol/mol 以上、80 mmol/mol 以下）。スクリーニングの 90 日以上前から、次のいずれかの安定したインスリン治療（10 単位／日以上）を受けている（ただし、1 日総インスリン投与量の変動が 20%以内であること）：Basal インスリンによる治療、Basal-Bolus 療法、混合型インスリン（配合溶解インスリンを含む）による治療。スクリーニングの 90 日以上前からのメトホルミン（1500 mg 以上又は被験者の医療記録に記載されている最大耐用量、かつ 1 日用量が一定）の併用は可とする。日本のみ：メトホルミンの併用については、Basal インスリンとの併用は可とするが、Basal-Bolus 療法及び混合型インスリン（配合溶解インスリンを含む）との併用は不可とする。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、選択基準に記載されている薬剤に加え、糖尿病又は肥満に対するその他の治療薬の投与を受けた被験者〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は可とする〕。Clarke の質問票に基づき、低血糖を自覚しにくい状態と判断される被験者。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者（無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する）。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍超の被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設閉鎖、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7、14 mg）は、錠剤ごとに SNAC300 mg を含有している。すべての経口セマグルチド錠とプラセボ錠は外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：経口セマグルチド 3 mg：F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC045（2018 年 6 月 1 日）、GYTC002（2019 年 9 月 4 日）、経口セマグルチド 7 mg：F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、F2RC016（2018 年 2 月 26 日）、F2RC046（2018 年 12 月 5 日）、経口セマグルチド 14 mg：F2RC013（2018 年 3 月 3 日）、F2RC024（2018 年 7 月 1 日）、F2RC047（2018 年 12 月 7 日）、GYTC005（2019 年 9 月 13 日）、HYTC001（2020 年 2 月 22 日）

投与期間：

52 週間

対照薬及び／又は非治験医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与のプラセボ錠は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。経口プラセボ錠と経口セマグルチド錠（全用量）は外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。

経口プラセボ錠のロット番号（有効期限）：F2RC010（2018 年 2 月 4 日）、F2RC023（2018 年 6 月 27 日）、F2RC044（2018 年 11 月 28 日）、GYTC004（2019 年 8 月 29 日）。

本治験では、既に投与を受けている糖尿病薬による治療（インスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンの併用療法）を継続した。経口セマグルチドの投与開始時には、インスリンの投与量を 20%減量することが推奨された。最初の 26 週間の投与期間にはベースラインのインスリン投与量を超えないという制限があった。最初の 26 週間の投与期間終了後は、インスリン投与量を自由に調節することを可能とした。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）

補足的セカンダリーエンドポイント：空腹時血糖値、平均 7 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）、平均食後血糖増加量（すべての食事に基づく）（血糖自己測定）、体重（%）、BMI（kg/m^2）、ウエスト周囲径、空腹時総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、インスリンの 1 日総投与量（単位）、HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満（ADA の目標値）又は HbA1c 6.5%（48

mmol/mol）以下（AACE の目標値）の達成、HbA1c の 1%（10.9 mmol/mol）以上の低下、体重減少率が 5%以上、体重減少率が 10%以上、HbA1c が 7.0%（53 mmol/mol）未満で、低血糖がなく、かつ体重増加がみられない、HbA1c の 1%（10.9 mmol/mol）以上の低下かつ体重減少率が 3%以上、追加の糖尿病薬／レスキュー治療薬を開始するまでの時間。

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数。重大な又は血糖値確定症候性低血糖の件数。アミラーゼ、リパーゼ、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、心電図、身体所見（52 週のみ）及び眼の検査項目（52 週のみ）のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化

統計手法：

解析対象集団

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。

安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間

有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間**：無作為割り付け日を起点とし、レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間（該当する場合）を含む期間。
- **On-treatment 観察期間**：治験薬投与開始日を起点とし、レスキュー治療薬の投与を開始した後の期間（該当する場合）を含む期間。治験薬の投与を早期に中止した後の期間（該当する場合）は含まない。
- **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間**：治験薬投与開始日を起点とし、レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間（該当する場合）を除く期間。

有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出

症例数は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、治療方針 estimand を用いた経口セマグルチドのすべての用量のプラセボに対する優越性の検証の検出力について、90%以上を確保するように設定した。この仮定は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）の結果に基づいており、セマグルチド（皮下投与）第 2 相試験（NN9535-1821）の結果も参照した。HbA1c における優越性の検証の検出力について 90%以上を確保するため、経口セマグルチドの各群及びプラセボ群にそれぞれ 180 例を割り付けた。

統計的検定方法及び仮説

治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価における検定の多重性に対し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に優越性が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

エンドポイント及び統計解析
検証的エンドポイント
プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（%）
プライマリーエンドポイントの主要解析では、治療方針 estimand について、FAS に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群、地域、層別因子及び層別因子間の交互作用を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。事前に規定した 3 つの感度分析は、治療方針 estimand について、主要解析の結論の安定性を検討するために実施した。Pattern mixture モデルに基づく 2 つの感度分析では、主要解析と異なる欠測データの仮定を用いた。主要解析の統計的推論を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するために、tipping point 解析を実施した。
さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。副次的 estimand の解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づいた。この解析では、26 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。また、独立変数は、カテゴリカルな固定効果として投与群、地域、層別因子及び層別因子間の交互作用、共変量として HbA1c のベースライン値であり、いずれの変数も来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者の測定値は独立であると仮定し、無構造共分散行列を用いた。仮想 estimand について、感度分析として tipping point 解析が事前に規定された。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）
各 estimand について、検証的セカンダリー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手法で解析されるが、共変量としてベースラインの体重を用いた。

補足的セカンダリーエンドポイント
全般的に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 estimand について解析した。連続値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手法で解析し、2 値のエンドポイントはロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡、抗体及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった（表 2）。

表 2：被験者背景及びベースライン特性（FAS）

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N(%)
Number of subjects	184	182	181	184	731
Age group (years)					
N	184 (100)	182 (100)	181 (100)	184 (100)	731 (100)
18 <= to < 65	110 (59.8)	121 (66.5)	108 (59.7)	114 (62.0)	453 (62.0)
65 <= to < 75	67 (36.4)	49 (26.9)	60 (33.1)	63 (34.2)	239 (32.7)
75 <= to < 85	7 (3.8)	12 (6.6)	11 (6.1)	7 (3.8)	37 (5.1)
85 <=	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.3)
Sex					
N	184 (100)	182 (100)	181 (100)	184 (100)	731 (100)
Female	82 (44.6)	79 (43.4)	96 (53.0)	79 (42.9)	336 (46.0)
Male	102 (55.4)	103 (56.6)	85 (47.0)	105 (57.1)	395 (54.0)
Race					
White	89 (48.4)	95 (52.2)	94 (51.9)	98 (53.3)	376 (51.4)
Black or African American	15 (8.2)	10 (5.5)	11 (6.1)	13 (7.1)	49 (6.7)
Asian	66 (35.9)	66 (36.3)	66 (36.5)	65 (35.3)	263 (36.0)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	2 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific	0	0	0	0	0
Other	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	3 (0.4)
NA*	12 (6.5)	10 (5.5)	8 (4.4)	8 (4.3)	38 (5.2)
Ethnicity					
N	184 (100)	182 (100)	181 (100)	184 (100)	731 (100)
Hispanic or Latino	18 (9.8)	24 (13.2)	30 (16.6)	25 (13.6)	97 (13.3)
Not Hispanic or Latino	154 (83.7)	148 (81.3)	143 (79.0)	150 (81.5)	595 (81.4)
NA	12 (6.5)	10 (5.5)	8 (4.4)	9 (4.9)	39 (5.3)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m^2)					
N	184 (100)	182 (100)	181 (100)	184 (100)	731 (100)
Normal (90 <=)	112 (60.9)	109 (59.9)	104 (57.5)	107 (58.2)	432 (59.1)
Mild RI (60 <= to < 90)	66 (35.9)	71 (39.0)	75 (41.4)	73 (39.7)	285 (39.0)
Moderate RI (30 <= to < 60)	6 (3.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	14 (1.9)
Severe RI (15 <= to < 30)	0	0	0	0	0
End-stage renal disease (< 15)	0	0	0	0	0

	Oral sema 3 mg Mean (SD)	Oral sema 7 mg Mean (SD)	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age (years)	61 (9)	60 (10)	61 (10)	60 (10)	61 (10)
HbA_{1c} (%)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)
HbA_{1c} (mmol/mol)	66 (8)	66 (8)	66 (8)	66 (8)	66 (8)
FPG (mmol/L)	8.79 (3.21)	8.51 (2.73)	8.33 (2.59)	8.30 (2.63)	8.48 (2.80)
FPG (mg/dL)	158.4 (57.8)	153.3 (49.2)	150.1 (46.8)	149.5 (47.4)	152.8 (50.5)
Duration diabetes, yrs	15.1 (7.9)	16.2 (8.6)	14.1 (8.0)	14.8 (7.9)	15.0 (8.1)
Body weight (kg)	85.9 (21.5)	87.1 (23.6)	84.6 (21.0)	86.0 (21.4)	85.9 (21.8)
BMI (kg/m^2)	31.0 (6.8)	31.1 (7.0)	30.8 (6.3)	31.0 (6.5)	31.0 (6.7)
Waist circumference, cm	103.3 (16.2)	104.4 (16.8)	104.5 (15.7)	104.2 (16.4)	104.1 (16.2)

Abbreviations: N: number of subjects, %: proportion of subjects, SD: standard deviation, BMI: Body Mass Index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, FPG: fasting plasma glucose, NA: not applicable, RI: renal impairment, sema: semaglutide.

有効性の結果：
本試験では、安定した用量のインスリンで治療中の 2 型糖尿病患者において、プラセボに対する経口セマグルチド（3、7、14 mg）の有効性を検討した。治療方針 estimand（ITT の原則）は主要 estimand であり、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含むプラセボに対する経口セマグルチドの治療効果を反映している。仮想 estimand（on-treatment の原則）は、レスキュー治療薬の影響を排除した上で、治験薬の投与を受けている被験者における治療効果を反映している。検証的な評価は治療方針 estimand に基づき行った。
本試験では、インスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンとの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者において、プラセボに対する経口セマグルチドの血糖コントロール改善効果及び体重減少効果が示された。

血糖コントロール（主要目的）
血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果を表 3 に示し、結論を以下に要約する。

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）
- インスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンとの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない被験者を対象として、HbA1c の低下において、経口セマグルチドのすべての用量のプラセボに対する優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこれらの結論の安定性が支持された。

HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量
- （2 つの estimand のいずれでも）HbA1c に対する治療効果は、プラセボと比較して経口セマグルチドのすべての用量で統計的に有意に大きかった。

HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者（補足的セカンダリーエンドポイント）
- 52 週において、ADA 及び AACE の HbA1c の治療目標値及び 2 つの複合エンドポイントを達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で高かった。HbA1c の目標値達成に関するオッズは、いずれもプラセボ群と比較して経口セマグルチド群で統計的に有意に高かった。複合エンドポイントである「HbA1c が 7.0%未満で、低血糖がなく、かつ体重増加がみられない」及び「HbA1c の 1% 以上の低下かつ体重減少率が 3%以上」を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に高かった。

空腹時血糖値（補足的セカンダリーエンドポイント）
- 52 週の空腹時血糖値の低下量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった。

血糖自己測定値に基づくパラメータ（補足的セカンダリーエンドポイント）
- 52 週における平均 7 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に改善した。
- 52 週における平均食後血糖増加量（血糖自己測定に基づく）については、経口セマグルチドの各用量群とプラセボ群との間に統計的有意差は認められなかった。

インスリンの 1 日総投与量
- 52 週におけるインスリンの 1 日総投与量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に減少した。

追加の糖尿病薬及びレスキュー治療薬

- 追加の糖尿病薬を開始するまでの時間（治療方針 estimand）及びレスキュー治療薬を開始するまでの時間（仮想 estimand）は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に長かった。経口セマグルチド 3 mg 群とプラセボ群では追加の糖尿病薬を開始するまでの時間及びレスキュー治療薬を開始するまでの時間に有意差は認められなかった。

表 3：血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団（FAS）

		Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Number of subjects		184	182	181	184
HbA_{1c} at week 26(%) – primary endpoint					
Baseline (mean (SD)) [1]		8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)
Treatment policy estimand [2]					
Change at week 26 (%-points)		-0.6	-0.9	-1.3	-0.1
ETD (%-points [95% CI])					
Oral sema 3 mg - Placebo	(superiority)	-0.5	[-0.7 ; -0.3]	p-value: <0.0001	
Oral sema 7 mg - Placebo	(superiority)	-0.9	[-1.1 ; -0.7]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg - Placebo	(superiority)	-1.2	[-1.4 ; -1.0]	p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]					
Change at week 26 (%-points)		-0.6	-1.0	-1.4	-0.0
ETD (%-points [95% CI])					
Oral sema 3 mg - Placebo		-0.6	[-0.7 ; -0.4]	p-value: <0.0001	
Oral sema 7 mg - Placebo		-1.0	[-1.2 ; -0.8]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg - Placebo		-1.4	[-1.6 ; -1.2]	p-value: <0.0001	
HbA_{1c} at week 52(%) – supportive secondary endpoint					
Treatment policy estimand [2]					
Change at week 52 (%-points)		-0.6	-0.8	-1.2	-0.2
ETD (%-points [95% CI])					
Oral sema 3 mg - Placebo		-0.4	[-0.6 ; -0.2]	p-value: 0.0004	
Oral sema 7 mg - Placebo		-0.6	[-0.8 ; -0.4]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg - Placebo		-0.9	[-1.1 ; -0.7]	p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]					
Change at week 52 (%-points)		-0.5	-0.8	-1.2	0.0
ETD (%-points [95% CI])					
Oral sema 3 mg - Placebo		-0.5	[-0.8 ; -0.3]	p-value: <0.0001	
Oral sema 7 mg - Placebo		-0.9	[-1.1 ; -0.6]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg - Placebo		-1.3	[-1.5 ; -1.0]	p-value: <0.0001	
HbA_{1c} <7.0% - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand					
Subjects (%) achieving HbA_{1c} <7% at week 52 [1]		28.9	39.6	54.2	9.3
Estimated odds ratio [95% CI] [2]					
Oral sema 3 mg / Placebo		4.02	[2.13 ; 7.58]	p-value: <0.0001	
Oral sema 7 mg / Placebo		7.21	[3.84 ; 13.54]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg / Placebo		12.96	[6.91 ; 24.32]	p-value: <0.0001	

表 3：血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団（FAS）*（続き）*

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
HbA_{1c} =<6.5% - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Subjects (%) achieving HbA_{1c} =<6.5% week 52[1]	11.6	19.5	38.7	2.3
Estimated odds ratio [95% CI] [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	5.07	[1.68 ; 15.26]	p-value: 0.0039	
Oral sema 7 mg / Placebo	10.34	[3.53 ; 30.30]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg / Placebo	28.27	[9.82 ; 81.36]	p-value: <0.0001	
HbA_{1c} <7.0% without hypoglycaemia [3] and no body weight gain - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Subjects(%) achieving HbA_{1c} <7% without hypoglycaemia [3] or weight gain at week 52[1]	15.6	25.4	36.3	4.7
Estimated odds ratio [95% CI] [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	3.82	[1.66 ; 8.82]	p-value: 0.0017	
Oral sema 7 mg / Placebo	7.49	[3.34 ; 16.82]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg / Placebo	13.50	[6.08 ; 30.00]	p-value: <0.0001	
HbA_{1c} reduction ≥1%-point and weight loss >=3% - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Subjects(%) with HbA_{1c} reduction >=1% and weight loss >=3% at week 52[1]	11.6	21.9	38.1	2.9
Estimated odds ratio [95% CI] [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	4.23	[1.54 ; 11.58]	p-value: 0.0050	
Oral sema 7 mg / Placebo	9.11	[3.47 ; 23.90]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg / Placebo	20.10	[7.80 ; 51.81]	p-value: <0.0001	
FPG (mmol/L)- supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Baseline (mean (SD)) [1]	8.79 (3.21)	8.51 (2.73)	8.33 (2.59)	8.30 (2.63)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-0.66	-1.03	-1.58	-0.13
ETD (mmol/L [95% CI])				
Oral sema 3 mg - Placebo	-0.53	[-1.05 ; -0.01]	p-value: 0.0447	
Oral sema 7 mg - Placebo	-0.90	[-1.42 ; -0.39]	p-value: 0.0006	
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.45	[-1.96 ; -0.94]	p-value: <0.0001	
SMPG (mmol/L)- mean 7-point profile - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Baseline (mean (SD)) [1]	10.1 (2.3)	10.1 (2.2)	9.9 (2.0)	10.0 (2.0)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-1.5	-1.6	-2.0	-0.8
ETD (mmol/L [95% CI])				
Oral sema 3 mg - Placebo	-0.6	[-1.2 ; -0.1]	p-value: 0.0161	
Oral sema 7 mg - Placebo	-0.8	[-1.3 ; -0.3]	p-value: 0.0035	
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.1	[-1.7 ; -0.6]	p-value: <0.0001	
SMPG (mmol/L)- mean postprandial increment over all meals - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Baseline (mean (SD)) [1]	2.2 (2.4)	2.5 (2.4)	2.7 (2.2)	2.5 (2.4)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-0.5	-0.6	-0.4	-0.2
ETD (mmol/L [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg - Placebo	-0.2	[-0.7 ; 0.2]	p-value: 0.2487	
Oral sema 7 mg - Placebo	-0.4	[-0.8 ; 0.1]	p-value: 0.0901	
Oral sema 14 mg - Placebo	-0.2	[-0.7 ; 0.2]	p-value: 0.2692	
Total daily insulin dose - supportive secondary endpoint – treatment policy estimand				
Baseline (mean (SD)) [1]	61 (54)	63 (77)	53 (43)	55 (48)
Change at week 52 (U) [2]	2	-6	-7	10
ETD (mmol/L [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg - Placebo	-8	[-16 ; -0]	p-value: 0.0450	
Oral sema 7 mg - Placebo	-16	[-25 ; -8]	p-value: <0.0001	
Oral sema 14 mg - Placebo	-17	[-25 ; -9]	p-value: <0.0001	
Time to additional anti-diabetic medicine - supportive secondary endpoint– treatment policy estimand				
Subj initiating treatment week 26 (N (%))[1]	9 (4.9)	8 (4.4)	8 (4.4)	11 (6.0)
Subj initiating treatment week 52 (N (%))[1]	61 (33.2)	45 (24.7)	44 (24.3)	75 (40.8)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	0.73	[0.53; 1.02]	p-value: 0.0627	
Oral sema 7 mg / Placebo	0.63	[0.44; 0.89]	p-value: 0.0083	
Oral sema 14 mg / Placebo	0.57	[0.40; 0.81]	p-value: 0.0019	

表 3：血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団（FAS）*（続き）*

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Time to rescue medication - supportive secondary endpoint - hypothetical estimand				
Subj initiating medication week 26 (N (%))[1]	5 (2.7)	2 (1.1)	4 (2.2)	9 (4.9)
Subj initiating medication week 52 (N (%))[1]	54 (29.3)	33 (18.1)	31 (17.1)	67 (36.4)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	0.75	[0.53; 1.08]	p-value: 0.1210	
Oral sema 7 mg / Placebo	0.48	[0.32; 0.74]	p-value: 0.0007	
Oral sema 14 mg / Placebo	0.48	[0.31; 0.73]	p-value: 0.0006	

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; ETD: estimated treatment difference, N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio, Subj: subject.

体重

体重に関連するエンドポイントの結果を表 4 に示し、結論を以下に要約する。

体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）（検証的セカンダリーエンドポイント）

- 26 週において、体重はプラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に減少した。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。

体重のベースラインから 52 週までの変化量（kg）（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 52 週において、体重はプラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に減少した。

体重減少率が 5%以上（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 52 週における体重減少率が 5%以上を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で高かった。体重減少率が 5%以上を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に高かった。

体重減少率が 10%以上（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 52 週における体重減少率が 10%以上を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で多かった。体重減少率が 10%以上を達成するオッズは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に高かったが、経口セマグルチド 3 mg 群とプラセボ群との間に統計的有意差は認められなかった。

体重変化率（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 52 週における体重変化率は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった。

BMI（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 52 週において、BMI はプラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に低下した。

ウエスト周囲径（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 52 週において、ウエスト周囲径はプラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に減少した。

表 4：体重に関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団（FAS）

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Number of subjects	184	182	181	184
Body weight (kg) – confirmatory secondary endpoint				
Baseline (mean (SD)) [1]	85.9 (21.5)	87.1 (23.6)	84.6 (21.0)	86.0 (21.4)
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 26 (kg)	-1.4	-2.4	-3.7	-0.4
ETD (kg [95% CI])				
Oral sema 3 mg - Placebo (superiority)	-0.9	[-1.8 ; -0.0]	p-value:	0.0392
Oral sema 7 mg - Placebo (superiority)	-2.0	[-3.0 ; -1.0]	p-value:	0.0001
Oral sema 14 mg - Placebo (superiority)	-3.3	[-4.2 ; -2.3]	p-value:	<0.0001
Body weight (kg) – confirmatory secondary endpoint				
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 26 (kg)	-1.3	-3.0	-4.1	-0.4
ETD (kg [95% CI])				
Oral sema 3 mg - Placebo	-0.9	[-1.6 ; -0.2]	p-value:	0.0111
Oral sema 7 mg - Placebo	-2.5	[-3.2 ; -1.8]	p-value:	<0.0001
Oral sema 14 mg - Placebo	-3.7	[-4.4 ; -3.0]	p-value:	<0.0001
Body weight (kg) – supportive secondary endpoint				
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 52 (kg)	-0.8	-2.0	-3.7	0.5
ETD (kg [95% CI])				
Oral sema 3 mg - Placebo	-1.3	[-2.4 ; -0.3]	p-value:	0.0101
Oral sema 7 mg - Placebo	-2.5	[-3.6 ; -1.4]	p-value:	<0.0001
Oral sema 14 mg - Placebo	-4.3	[-5.3 ; -3.2]	p-value:	<0.0001
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 52 (kg)	-1.0	-2.9	-4.3	0.6
ETD (kg [95% CI])				
Oral sema 3 mg - Placebo	-1.6	[-2.6 ; -0.7]	p-value:	0.0009
Oral sema 7 mg - Placebo	-3.5	[-4.5 ; -2.6]	p-value:	<0.0001
Oral sema 14 mg - Placebo	-4.9	[-5.9 ; -3.9]	p-value:	<0.0001
Other secondary endpoints associated with body weight – treatment policy estimand				
Body weight reduction >=5%				
Baseline (mean kg(SD)) [1]	85.9 (21.5)	87.1 (23.6)	84.6 (21.0)	86.0 (21.4)
Subj (%) with body wt reduction >=5% week 52[1]	17.2	28.1	39.4	5.2
Estimated odds ratio week 52 [95% CI] [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	3.63	[1.66 ; 7.93]	p-value:	0.0012
Oral sema 7 mg / Placebo	7.12	[3.35 ; 15.12]	p-value:	<0.0001
Oral sema 14 mg / Placebo	11.96	[5.69 ; 25.14]	p-value:	<0.0001
Body weight reduction >=10%				
Subj (%) with body wt reduction >=10% week 52[1]	2.3	9.9	12.4	0.6
Estimated odds ratio week 52 [95% CI] [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	2.85	[0.48 ; 17.04]	p-value:	0.2514
Oral sema 7 mg / Placebo	13.48	[2.67 ; 68.08]	p-value:	0.0016
Oral sema 14 mg / Placebo	17.71	[3.55 ; 88.25]	p-value:	0.0005
Body weight (% change)				
Body weight change (%) at week 52 [2]	-1.0	-2.3	-4.3	0.7
ETD (% change) [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg - Placebo	-1.8	[-2.8 ; -0.7]	p-value:	0.0014
Oral sema 7 mg - Placebo	-3.1	[-4.2 ; -1.9]	p-value:	<0.0001
Oral sema 14 mg - Placebo	-5.0	[-6.1 ; -3.9]	p-value:	<0.0001
Body mass index (BMI) (kg/m^2)				
BMI Baseline (mean (SD)) [1]	31.0 (6.8)	31.1 (7.0)	30.8 (6.3)	31.0 (6.5)
BMI change at week 52 (kg/m^2) [2]	-0.3	-0.7	-1.4	-0.2
ETD (kg/m^2 [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg - Placebo	-0.5	[-0.9 ; -0.1]	p-value:	0.0055
Oral sema 7 mg - Placebo	-1.0	[-1.3 ; -0.6]	p-value:	<0.0001
Oral sema 14 mg - Placebo	-1.6	[-2.0 ; -1.3]	p-value:	<0.0001

表 4：体重に関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団（FAS）*（続き）*

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Waist circumference (cm)				
Baseline (mean (SD)) [1]	103.3 (16.2)	104.4 (16.8)	104.5 (15.7)	104.2 (16.4)
Change at week 52 (cm) [2]	-0.8	-2.2	-4.4	0.4
ETD (cm [95% CI]) [2]				
Oral sema 3 mg - Placebo	-1.2 [-2.3 ; -0.0] p-value: 0.0450			
Oral sema 7 mg - Placebo	-2.6 [-3.7 ; -1.4] p-value: <0.0001			
Oral sema 14 mg - Placebo	-4.4 [-5.6 ; -3.2] p-value: <0.0001			

[1]: observed values; [2]: estimated values; ETD: estimated treatment difference, N: number of subjects, %: proportion of subjects; wt: weight.

その他の補足的セカンダリーエンドポイント：治療方針 estimand

その他の有効性の補足的エンドポイントの結果を表 5 に示し、結論を以下に要約する。

- **空腹時脂質**：52 週において、総コレステロールは、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に改善した。HDL コレステロール及び LDL コレステロールにはプラセボ群との間に有意差は認められなかった。中性脂肪は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に改善した。

表 5：空腹時血中脂質に関する結果—最大の解析対象集団（FAS）—治療方針 estimand

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Number of subjects	184	182	181	184
Total cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geometric mean (SD)) [1]	4.23 (27.3)	4.43 (25.4)	4.51 (25.1)	4.39 (24.4)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.97	0.97	0.95	1.01
Estimated treatment ratio at week 52 [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	0.96 [0.93 ; 1.00] 0.0460			
Oral sema 7 mg / Placebo	0.96 [0.93 ; 1.00] 0.0480			
Oral sema 14 mg / Placebo	0.95 [0.91 ; 0.98] 0.0034			
LDL-cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geometric mean (SD)) [1]	2.21 (44.9)	2.43 (37.9)	2.46 (37.2)	2.35 (37.7)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.96	0.97	0.96	1.00
Estimated treatment ratio at week 52 [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	0.95 [0.90 ; 1.01] 0.1023			
Oral sema 7 mg / Placebo	0.97 [0.91 ; 1.03] 0.3307			
Oral sema 14 mg / Placebo	0.96 [0.90 ; 1.01] 0.1404			
HDL-cholesterol (mmol/L)				
Baseline (geometric mean (SD)) [1]	1.20 (26.1)	1.18 (26.2)	1.20 (24.9)	1.21 (26.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.01	0.98	1.01	1.00
Estimated treatment ratio at week 52 [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	1.01 [0.98 ; 1.04] 0.5880			
Oral sema 7 mg / Placebo	0.97 [0.94 ; 1.01] 0.1213			
Oral sema 14 mg / Placebo	1.00 [0.97 ; 1.04] 0.8091			
Triglycerides (mmol/L)				
Baseline (geometric mean (SD)) [1]	1.47 (52.9)	1.49 (54.6)	1.54 (56.0)	1.49 (55.9
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.93	0.93	0.86	0.97
Estimated treatment ratio at week 52 [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo	0.96 [0.88 ; 1.04] 0.2992			
Oral sema 7 mg / Placebo	0.96 [0.88 ; 1.04] 0.3329			
Oral sema 14 mg / Placebo	0.89 [0.82 ; 0.97] 0.0059			

[1]: observed values; [2]: estimated values.

患者報告アウトカム

- SF-36v2 については、26 週では、経口セマグルチド 3 mg 群の「全体的健康感」スコア及び経口セマグルチド 14 mg 群の「心の健康」スコアは、プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。52 週では、「全体的健康感」スコアは、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に改善した。
- IWQOL-Lite-CT 質問票に関しては、治療方針 estimand について、26 週及び 52 週の心理社会領域スコア及び総スコアは、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に改善した。仮想 estimand については、26 週の 4 領域中 3 領域（psychosocial、physical 及び physical function）のスコア及び総スコアはプラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に改善した。
- DTSQ に関しては（治療方針 estimand 及び仮想 estimand のいずれも）、26 週及び 52 週において経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群の治療満足度の総スコア、ならびにいくつかの領域（治療の満足度、自覚した高血糖の頻度、他者への治療の推奨、現在の治療の継続に対する満足度）のスコアにプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。

安全性の結果：

52 週間の本試験では、安定した用量のインスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、プラセボと比較して経口セマグルチド（3、7、14 mg）1 日 1 回投与の安全性に問題はなく、良好な忍容性が示された。安全性及び忍容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。

安全性の評価では、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

有害事象（注目すべき安全性領域の有害事象を含む）

有害事象（規定した注目すべき安全性領域を含む）の要約を表 6 に示す。

- 有害事象又は重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、経口セマグルチド群とプラセボ群で同様であった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 経口セマグルチド 14 mg 群の 3 例が試験期間中に死亡した。2 例については死因を確認するための剖検報告書／医療記録がなかったため、イベント判定委員会（EAC）により「死因不明」とされた。残る 1 例については、死因は感染症であり、EAC により「非心血管死」とされた。
- 治験薬投与の早期中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、経口セマグルチドを投与した被験者については、用量の増加に伴って増加した。用量群間の違いは、胃腸障害の有害事象（主に悪心及び嘔吐）によるものであった。

注目すべき安全性領域の有害事象

- 最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害であり、この有害事象を報告した被験者の割合はプラセボ群と比較して経口セマグルチドの各用量群で高かった。
  - 胃腸障害の有害事象を報告した被験者の割合が経口セマグルチドを投与した群で高かったのは、悪心、下痢、嘔吐、便秘、腹痛又は腹部不快感が多く認められたためであった。
  - 胃腸障害のうち最も高頻度に報告されたのは悪心であり、経口セマグルチド 3 mg 群の 11.4%、7 mg 群の 16.6%、14 mg 群の 23.2%、プラセボ群の 7.1%で報告された。重篤な胃腸障害の有害事象は経口セマグルチド群で 11 件（3 mg 群で 2 件、14 mg 群の 2 例で 9 件）報告された。
- EAC により確定された急性腎障害は少なかった（経口セマグルチド 3 mg 群の 2 例で 2 件、経口セマグルチド 7 mg 群で 1 件）。2 件は非重篤であり、経口セマグルチド 3 mg 群の 1 件は重篤であった。
- 胆嚢に関連する事象は経口セマグルチド 3 mg 群及び 7 mg 群で 11 件報告された。いずれも軽度又は中等度であり、治験薬投与の早期中止に至ったものはなかった。11 件中 2 件は重篤であり、胆嚢摘除術を

施行した。

- 肝障害に関連する事象は 22 件認められた。このうち 3 件がプラセボ群、19 件が経口セマグルチドを投与した群で認められた。経口セマグルチド 3 mg 群で報告され他 1 件の肝障害は重篤な有害事象であった。プラセボ群で報告された 1 件の肝機能検査値上昇は重度の事象であった。その他の肝障害に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。
- EAC により確定された心血管系事象については、報告した被験者数及び割合は投与群間で同様であった〔経口セマグルチド 3 mg 群の 4 例（2.2%）で 5 件、7 mg 群の 5 例（2.8%）で 6 件、14 mg 群の 5 例（2.8%）で 5 件、プラセボ群の 5 例（2.7%）で 5 件〕。
- 糖尿病網膜症に関連する事象を報告した被験者の割合は投与群間で同様であった（6.0～7.7%）。糖尿病網膜症に関連する事象及び合併症は、網膜剥離以外はいずれも非重篤であった。重度の糖尿病網膜症に関連する事象はみられず、大部分は軽度であり、投与終了来院時に通常の検査で特定されたものであった。
- 膵炎、乳酸アシドーシス、過量投与、投薬過誤、薬物乱用、誤使用又は病原体感染の疑いはみられなかった。
- EAC により確定された悪性新生物は 9 件であり、特定の器官別大分類で多く報告されることはなかった。
- 経口セマグルチドの投与による免疫原性に関する安全性シグナル又は肝機能検査項目への影響は認められなかった。

表 6：有害事象（注目すべき安全性領域を含む）—安全性解析対象集団（SAS）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N	(%)	R	N	(%)	R	N	(%)	R	N	(%)	R
Number of subjects	184			181			181			184		
Exposure time (years)-OT	186			176			170			190		
Observation time (years)-IT	199			190			192			198		
Overview of adverse events												
Total number of events - OT	137	(74.5)	336	142	(78.5)	315	151	(83.4)	344	139	(75.5)	245
Serious AEs - OT	25	(13.6)	23	19	(10.5)	15	12	(6.6)	14	17	(9.2)	13
Non-serious AEs - OT	135	(73.4)	313	142	(78.5)	301	147	(81.2)	330	139	(75.5)	232
Severe - OT	17	(9.2)	14	17	(9.4)	11	13	(7.2)	18	9	(4.9)	6
Probable related to Oral sema/Placebo [1] - OT	29	(15.8)	25	44	(24.3)	55	48	(26.5)	70	16	(8.7)	17
Fatal - IT	0			0			3	(1.7)	2	0		
Drug withdrawn - OT	13	(7.1)	16	16	(8.8)	17	24	(13.3)	29	5	(2.7)	3
Safety focus areas [2]												
GI disorders - OT	72	(39.1)	71	81	(44.8)	91	91	(50.3)	38	47	(25.5)	42
Renal disorders - OT	2	(1.1)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		
Hepatic disorders - OT	4	(2.2)	3	4	(2.2)	3	6	(3.3)	5	1	(0.5)	2
Gallbladder-related disorders - OT	5	(2.7)	3	6	(3.3)	3	0			0		
Pancreatitis - OT	0			0			0			0		
CV disorders - IT	13	(7.1)	10	14	(7.7)	11	12	(6.6)	7	12	(6.5)	8
Neoplasms - IT	13	(7.1)	8	10	(5.5)	6	11	(6.1)	7	8	(4.3)	4
Malignant neoplasms - IT	4	(2.2)	3	2	(1.1)	1	2	(1.1)	1	0		
Diabetic retinopathy [3] -IT	11	(6.0)	6	14	(7.7)	8	13	(7.2)	8	11	(6.0)	6
Lactic acidosis - OT	0			0			0			0		
Immunogenicity - OT	8	(4.3)	5	7	(3.9)	4	4	(2.2)	2	6	(3.3)	4
Rare events - IT	4	(2.2)	4	0			2	(1.1)	1	0		
Overdose - OT	0			0			0			0		
Medication errors - OT	0			0			0			0		
Abuse and misuse - OT	0			0			0			0		
Suspected transmission of infectious agent - OT	0			0			0			0		

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among

investigator reported adverse events; [3]: diabetic retinopathy and related complications
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial

低血糖

ノボ ノルディスク社の定義による重大な又は血糖値確定症候性低血糖を報告した被験者の割合は、経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群と比較して 3 mg 群及びプラセボ群でやや高かった。

- ADA の定義による（すべての）低血糖を報告した被験者の割合は、投与群間で同様であった。
- すべての血糖値確定低血糖及び確定症候性低血糖はいずれも非重篤であった。本試験では重大な低血糖が 9 件報告された（経口セマグルチド 3 mg 群 5 件、7 mg 群 1 件、14 mg 群 2 件、プラセボ群 1 件）。
- Basal インスリンによる治療を受けていた被験者では、Basal-Bolus 療法又は混合型インスリンによる治療を受けていた被験者と比較して、重大な又は血糖値確定症候性低血糖を報告した被験者の割合が最も低く、その件数も最も少なかった。
- 重大な又は血糖値確定夜間低血糖は、プラセボ群及び経口セマグルチド 14 mg 群と比較して 3 mg 群及び 7 mg 群でやや多く認められた。

表 7：低血糖—安全性解析対象集団（SAS）—on-treatment

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	184				181				181				184			
Exposure time	186				176				170				190			
Severe or BG-confirmed symptomatic	52	(28.3)	196	105	47	(26.0)	180	102	48	(26.5)	147	86	54	(29.3)	156	8
ADA classification	109	(59.2)	892	478	100	(55.2)	796	452	105	(58.0)	809	476	106	(57.6)	801	423
Severe	5	(2.7)	5	3	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.5)	1	1
Documented symptomat	77	(41.8)	480	257	70	(38.7)	523	297	75	(41.4)	433	255	87	(47.3)	488	257
Asymptomatic	70	(38.0)	371	199	56	(30.9)	233	132	67	(37.0)	331	195	62	(33.7)	258	136
Probable symptomatic	12	(6.5)	14	8	6	(3.3)	18	10	11	(6.1)	16	9	13	(7.1)	28	15
Pseudo-hypoglycaemia	12	(6.5)	22	12	13	(7.2)	21	12	8	(4.4)	26	15	13	(7.1)	23	12
Unclassifiable	0				0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	3	2

N: number of subjects with hypoglycaemic episode(s); %: proportion of subjects with hypoglycaemic episode(s); R: hypoglycaemic episodes per 100 patient years of exposure; Severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemia: an episode that is severe according to the ADA classification or BG-confirmed by a plasma glucose value (<3.1 mmol/L [56 mg/dL]) with symptoms consistent with hypoglycaemia

臨床検査項目の評価

経口セマグルチドの投与によりアミラーゼ及びリパーゼが増加し、その増加はプラセボと比較して統計的に有意であった（表 8）

- 52 週において、アミラーゼの増加は、プラセボ群と比較して経口セマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった。
- 52 週において、リパーゼの増加は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。

表 8：アミラーゼ及びリパーゼ—安全性解析対象集団（SAS）—治療方針 estimand

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Number of subjects	184	182	181	184
Amylase (U/L) – OT				
Baseline (geometric mean (SD)) [1]	50 (48.4)	52 (46.4)	50 (41.4)	56 (41.9)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.06	1.10	1.16	1.99
Estimated treatment ratio at week 52 [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo		1.07	[1.01 ; 1.12]	0.0118
Oral sema 7 mg / Placebo		1.11	[1.05 ; 1.17]	<0.0001
Oral sema 14 mg / Placebo		1.17	[1.11 ; 1.23]	<0.0001
Lipase (U/L) – OT				
Baseline (geometric mean (SD)) [1]	27 (82.5)	27 (76.5)	26 (78.6)	29 (65.7)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.07	1.25	1.34	1.00
Estimated treatment ratio at week 52 [2]				
Oral sema 3 mg / Placebo		1.07	[0.97 ; 1.19]	0.1719
Oral sema 7 mg / Placebo		1.25	[1.12 ; 1.39]	<0.0001
Oral sema 14 mg / Placebo		1.34	[1.21 ; 1.49]	<0.0001

[1]: observed values; [2]: estimated values

- 52 週時にクレアチンキナーゼが基準範囲を上回っていた被験者の割合は、経口セマグルチドのすべての用量群と比較してプラセボ群で高かった（経口セマグルチド 3 mg：16.8%、7 mg：13.0%、14 mg：15.5%、プラセボ：19.1%）。
- その他の臨床検査項目（注目すべき安全性領域の一部として評価した eGFR、肝機能検査項目及びカルシトニンを含む）に変化は認められなかった。

バイタルサイン

投与期間中、経口セマグルチドの各用量群で血圧の低下が認められた（表 9）。

- 52 週において、収縮期血圧の変化量は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に小さかった。拡張期血圧にはプラセボ群と経口セマグルチドの各用量群との間に統計的な有意差は認められなかった。
- 52 週において、脈拍数は、プラセボ群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に増加した。
- 心電図の結果については、経口セマグルチドの各用量群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

表 9：血圧及び脈拍数—安全性解析対象集団（SAS）

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - OT				
Baseline (Mean (SD)) [1]	133 (14)	133 (14)	134 (15)	133 (15)
Change at week 52 [2]	-1	-2	-5	-0
Estimated treatment difference week 52				
Oral sema 3 mg - Placebo		-1 [-4 ; 2]		0.5239
Oral sema 7 mg - Placebo		-2 [-5 ; 1]		0.1296
Oral sema 14 mg - Placebo		-5 [-8 ; -2]		0.0005
Diastolic blood pressure (mmHg) - OT				
Baseline (Mean (SD)) [1]	78 (9)	78 (10)	77 (10)	77 (9)
Change at week 52 [2]	-1	-2	-2	-1
Estimated treatment difference week 52				
Oral sema 3 mg - Placebo		-0 [-2 ; 1]		0.6562
Oral sema 7 mg - Placebo		-1 [-3 ; 1]		0.2688
Oral sema 14 mg - Placebo		-1 [-3 ; 1]		0.2321
Pulse rate (beats/min) - OT				
Baseline (Mean (SD)) [1]	76 (11)	74 (10)	74 (10)	73 (11)
Change at week 52 [2]	0	1	2	-0
Estimated treatment difference week 52				
Oral sema 3 mg - Placebo		1 [-1 ; 3]		0.4118
Oral sema 7 mg - Placebo		2 [-0 ; 3]		0.0895
Oral sema 14 mg - Placebo		2 [1 ; 4]		0.0107

[1]: observed values; [2) estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 0.

身体所見

「異常、臨床的に問題あり」と判定された身体所見又は「異常、臨床的に問題あり」への変化を有する被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で差はみられなかった。

全体の結論：

本試験では、試験への組入れ時にインスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンとの併用療法で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、26 週において、血糖コントロール改善及び体重減少について、プラセボに対する 3 用量の経口セマグルチド（3、7、14 mg）の優越性が検証された。

52 週間の本試験では、プラセボと比較して、経口セマグルチドの投与に安全の問題は認められず、良好な忍容性を示した。安全性及び忍容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。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.32.2 有害事象（全集団）

表2.7.6.32.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	184			181			181			184		
Exposure time (years)	186			176			170			190		
Events	137 (74.5)	626	336	142 (78.5)	555	315	151 (83.4)	586	344	139 (75.5)	464	245
胃腸障害	72 (39.1)	133	71	81 (44.8)	160	91	91 (50.3)	234	138	47 (25.5)	80	42
悪心	21 (11.4)	23	12	30 (16.6)	34	19	42 (23.2)	63	37	13 (7.1)	19	10
下痢	16 (8.7)	19	10	22 (12.2)	26	15	27 (14.9)	41	24	11 (6.0)	15	8
嘔吐	11 (6.0)	14	8	14 (7.7)	17	10	18 (9.9)	31	18	7 (3.8)	8	4
便秘	8 (4.3)	8	4	15 (8.3)	16	9	12 (6.6)	13	8	5 (2.7)	6	3
腹部不快感	7 (3.8)	8	4	11 (6.1)	12	7	10 (5.5)	11	6	3 (1.6)	3	2
上腹部痛	6 (3.3)	6	3	6 (3.3)	6	3	9 (5.0)	10	6	4 (2.2)	5	3
腹部膨満	3 (1.6)	3	2	4 (2.2)	4	2	7 (3.9)	7	4	2 (1.1)	3	2
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	5 (2.8)	5	3	0		
腹痛	9 (4.9)	10	5	9 (5.0)	9	5	5 (2.8)	6	4	2 (1.1)	2	1
おくび	1 (0.5)	1	1	0			4 (2.2)	5	3	0		
鼓腸	0			4 (2.2)	5	3	4 (2.2)	4	2	0		
痔核	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	0		
齲歯	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	3	2	3 (1.7)	4	2	4 (2.2)	4	2
胃炎	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
下腹部痛	0			0			2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
口腔内潰瘍形成	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
口内乾燥	1 (0.5)	1	1	0			2 (1.1)	2	1	0		
消化不良	6 (3.3)	8	4	4 (2.2)	4	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1
慢性胃炎	0			4 (2.2)	4	2	2 (1.1)	2	1	0		
びらん性胃炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
レッチング	0			0			1 (0.6)	7	4	0		
異常便	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
胃ポリープ	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
胃排出不全	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
歯痛	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
十二指腸潰瘍	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
小腸炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
消化器痛	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
食中毒	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腸出血	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
直腸ポリープ	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腹部ヘルニア	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アフタ性潰瘍	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胃酸過多	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
胃腸の炎症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胃腸管閉塞	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胃腸障害	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	0				0			
胃潰瘍	0				0				0				1	(0.5)	1	1
下部消化管出血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
逆流性胃炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
血便排泄	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
口の錯感覚	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
口腔挫傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
口腔内痛	0				0				0				1	(0.5)	1	1
口唇腫脹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
口内炎	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
酸消化性障害	0				0				0				1	(0.5)	1	1
歯の脱落	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
歯周病	0				1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	1
歯肉腫脹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
十二指腸炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
食道食物嵌入	0				0				0				1	(0.5)	1	1
心窩部不快感	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
大腸ポリープ	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	0				2	(1.1)	2	1
腸炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腸憩室	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
直腸出血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
軟便	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
排便困難	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
流涎過多	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
裂孔ヘルニア	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
嚥下障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
膵脂肪変性	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
感染症および寄生虫症	73 (39.7)	150	80	67 (37.0)	102	58	72 (39.8)	105	62	80 (43.5)	134	71
上咽頭炎	27 (14.7)	42	23	21 (11.6)	32	18	18 (9.9)	29	17	27 (14.7)	35	18
上気道感染	8 (4.3)	11	6	6 (3.3)	8	5	13 (7.2)	13	8	13 (7.1)	17	9
尿路感染	6 (3.3)	10	5	5 (2.8)	6	3	10 (5.5)	10	6	7 (3.8)	12	6
インフルエンザ	9 (4.9)	10	5	7 (3.9)	8	5	8 (4.4)	8	5	7 (3.8)	8	4
気管支炎	7 (3.8)	8	4	5 (2.8)	5	3	6 (3.3)	6	4	7 (3.8)	8	4
咽頭炎	4 (2.2)	4	2	4 (2.2)	5	3	4 (2.2)	4	2	3 (1.6)	3	2
副鼻腔炎	4 (2.2)	4	2	6 (3.3)	7	4	3 (1.7)	3	2	4 (2.2)	4	2
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.6)	4	2
胃腸炎	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	4	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1
急性中耳炎	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
術後創感染	1 (0.5)	1	1	0			2 (1.1)	2	1	0		
ウイルス性気道感染	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
ヘリコバクター性胃炎	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
ヘルペス眼感染	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
咽頭扁桃炎	0			1 (0.6)	2	1	1 (0.6)	1	1	0		
外陰膣真菌感染	0			0			1 (0.6)	2	1	0		
眼感染	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
気管気管支炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
気道感染	1 (0.5)	1	1	3 (1.7)	4	2	1 (0.6)	3	2	3 (1.6)	3	2
急性副鼻腔炎	3 (1.6)	3	2	0			1 (0.6)	1	1	3 (1.6)	3	2
憩室炎	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	4	2
結膜炎	2 (1.1)	2	1	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
歯感染	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
歯周炎	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
歯肉炎	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
歯膿瘍	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
創傷感染	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
帯状疱疹	2 (1.1)	2	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
注射部位感染	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
爪の皮膚糸状菌症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
爪真菌症	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
扁桃炎	0				0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1
よう	0				0				0				1	(0.5)	1	1
ウイルス感染	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
ウイルス性結膜炎	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
ウイルス性耳感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
カンジダ性外耳炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
カンジダ性亀頭炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
クラミジア性子宮頚管炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
ブドウ球菌感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
ヘリコバクター感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
レンサ球菌性咽頭炎	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
下気道感染	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
化膿	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
外耳炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
感染性腸炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
感染性皮膚潰瘍	0				0				0				1	(0.5)	1	1
感染性皮膚嚢腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
気管炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
限局性感染	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
口腔膿瘍	0				0				0				1	(0.5)	2	1
根管感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
細菌性胃腸炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
細菌性上気道感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
細菌性肺炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
細菌性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
細菌性腟症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
耳感染	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
手足口病	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
真菌感染	1	(0.5)	2	1	0				0				1	(0.5)	1	1
腎盂腎炎	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
足部白癬	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
体部白癬	0				0				0				1	(0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
中耳炎	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
膿痂疹	0			0			0			1 (0.5)	1	1
肺炎	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	0			1 (0.5)	1	1
肺炎球菌性肺炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
白癬感染	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
皮膚感染	0			0			0			1 (0.5)	1	1
鼻炎	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
百日咳	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腹部膿瘍	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
蜂巣炎	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	3	2
慢性副鼻腔炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
膀胱炎	2 (1.1)	3	2	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	3	2
膣感染	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
代謝および栄養障害	25 (13.6)	29	16	25 (13.8)	30	17	29 (16.0)	32	19	13 (7.1)	16	8
食欲減退	8 (4.3)	8	4	18 (9.9)	19	11	23 (12.7)	24	14	2 (1.1)	2	1
ビタミンＢ１２欠乏	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
ビタミンＤ欠乏	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
脂質異常症	3 (1.6)	3	2	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0		
多飲症	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
痛風	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
低ナトリウム血症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
２型糖尿病	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
コントロール不良の糖尿病	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	1
高インスリン血症性低血糖症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
高カリウム血症	3 (1.6)	3	2	2 (1.1)	2	1	0			0		
高カルシウム血症	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	2	1
高トリグリセリド血症	0			1 (0.6)	1	1	0			4 (2.2)	4	2
高リパーゼ血症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
高血糖	2 (1.1)	3	2	0			0			2 (1.1)	2	1
脱水	1 (0.5)	2	1	3 (1.7)	3	2	0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
低ＨＤＬコレステロール血症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
低カリウム血症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
低血糖	2 (1.1)	2	1	0			0			1 (0.5)	1	1
無自覚性低血糖	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
神経系障害	26 (14.1)	37	20	24 (13.3)	29	16	24 (13.3)	31	18	26 (14.1)	33	17
浮動性めまい	7 (3.8)	7	4	2 (1.1)	2	1	8 (4.4)	8	5	7 (3.8)	7	4
頭痛	8 (4.3)	11	6	7 (3.9)	8	5	7 (3.9)	8	5	5 (2.7)	7	4
顔面麻痺	0			0			2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
錯感覚	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
ヘルペス後神経痛	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
感覚鈍麻	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
虚血性脳梗塞	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
緊張性頭痛	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
血管性脳症	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
腰髄神経根障害	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
灼熱感	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
手根管症候群	0			2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
知覚過敏	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0		
味覚異常	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
てんかん	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
ラクナ梗塞	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
意識消失	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
一過性脳虚血発作	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
運動失調	0			0			0			1 (0.5)	1	1
過眠症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
記憶障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
虚血性脳卒中	2 (1.1)	2	1	0			0			2 (1.1)	2	1
頚髄神経根障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
頚動脈狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
頚動脈硬化症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
健忘	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
坐骨神経痛	0			0			0			2 (1.1)	2	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
視野欠損	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
失神	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
振戦	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
神経根障害	0				0				0				1	(0.5)	1	1
体位性めまい	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
大脳動脈狭窄	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
第６脳神経麻痺	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
単ニューロパチー	0				0				0				1	(0.5)	1	1
低血糖性意識消失	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
頭蓋内動脈瘤	0				0				0				1	(0.5)	1	1
認知障害	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
脳幹梗塞	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
脳梗塞	0				0				0				1	(0.5)	2	1
白質病変	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
片頭痛	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢性ニューロパチー	0				2	(1.1)	2	1	0				3	(1.6)	3	2
嗜眠	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
痙攣発作	0				0				0				1	(0.5)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	21	(11.4)	26	14	16	(8.8)	21	12	20	(11.0)	27	16	16	(8.7)	22	12
挫傷	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	6	(3.3)	6	4	1	(0.5)	1	1
処置による疼痛	0				0				3	(1.7)	3	2	2	(1.1)	3	2
節足動物咬傷	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
半月板損傷	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
関節脱臼	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
筋断裂	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
骨挫傷	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
処置後甲状腺機能低下症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
上腕骨骨折	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
足関節部骨折	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
損傷	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
転倒	1	(0.5)	1	1	3	(1.7)	5	3	1	(0.6)	1	1	0			
頭蓋脳損傷	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
頭部損傷	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
動物咬傷	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
熱傷	0				2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
裂傷	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
靭帯断裂	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
化学物質中毒	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
外傷後頚部症候群	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
顎の骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
関節損傷	0				0				0				1	(0.5)	1	1
眼内異物	0				0				0				1	(0.5)	1	1
眼瞼損傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
筋挫傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
交通事故	2	(1.1)	2	1	0				0				1	(0.5)	1	1
硬膜下血腫	0				0				0				1	(0.5)	1	1
鎖骨骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
擦過傷	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
四肢損傷	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
尺骨骨折	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
手骨折	0				0				0				1	(0.5)	1	1
手首関節骨折	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
術後胸部処置合併症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
処置による悪心	0				0				0				1	(0.5)	1	1
上肢骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
上顎炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
心臓損傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
創傷	0				1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	1
足骨折	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
肉離れ	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	0				2	(1.1)	2	1
熱射病	0				0				0				1	(0.5)	1	1
皮膚擦過傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肋骨骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				2	(1.1)	2	1
腓骨骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
靭帯捻挫	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	0				0			
眼障害	22	(12.0)	23	12	24	(13.3)	30	17	19	(10.5)	26	15	20	(10.9)	30	16

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
糖尿病網膜症	6 (3.3)	6	3	8 (4.4)	8	5	8 (4.4)	8	5	8 (4.3)	8	4
白内障	3 (1.6)	3	2	4 (2.2)	4	2	3 (1.7)	3	2	7 (3.8)	8	4
眼瞼炎	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
ぶどう膜炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
黄斑症	0			2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0		
黄斑線維症	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
黄斑浮腫	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
高血圧性網膜症	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
斜視	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
硝子体浮遊物	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
硝子体変性	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
増殖性網膜症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
霧視	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
網膜症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	2	1	2 (1.1)	2	1
アレルギー性角膜炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
アレルギー性結膜炎	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
遠視	0			0			0			1 (0.5)	2	1
黄斑円孔	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
開放隅角緑内障	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
核性白内障	0			0			0			1 (0.5)	1	1
眼そう痒症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
眼乾燥	1 (0.5)	1	1	4 (2.2)	4	2	0			1 (0.5)	1	1
眼瞼そう痒症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
結膜出血	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
後天性涙道狭窄	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
光視症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
視神経乳頭陥凹	0			0			0			1 (0.5)	1	1
出血性網膜症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
虹彩炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
複視	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
網膜血管瘤	0			0			0			1 (0.5)	1	1
網膜出血	0			2 (1.1)	2	1	0			0		
網膜剥離	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
網膜浮腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
流涙増加	0			0			0			1 (0.5)	2	1
緑内障	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	33 (17.9)	49	26	31 (17.1)	38	22	19 (10.5)	22	13	38 (20.7)	49	26
背部痛	9 (4.9)	11	6	7 (3.9)	7	4	6 (3.3)	6	4	7 (3.8)	7	4
関節周囲炎	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
筋骨格痛	3 (1.6)	3	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	7 (3.8)	7	4
筋痙縮	4 (2.2)	4	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.6)	4	2
変形性関節症	3 (1.6)	5	3	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.6)	3	2
関節痛	5 (2.7)	5	3	6 (3.3)	7	4	1 (0.6)	1	1	6 (3.3)	7	4
狭窄性腱鞘炎	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	2	1	1 (0.5)	2	1
頚部脊柱管狭窄症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
頚部痛	0			0			1 (0.6)	1	1	3 (1.6)	3	2
四肢痛	2 (1.1)	3	2	3 (1.7)	4	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	4	2
足底筋膜炎	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
腱炎	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
横紋筋融解症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
外骨腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
滑液嚢腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
滑液包炎	0			0			0			1 (0.5)	1	1
関節可動域低下	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
関節腫脹	0			0			0			1 (0.5)	1	1
筋骨格系胸痛	0			0			0			1 (0.5)	1	1
筋肉痛	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			1 (0.5)	1	1
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
骨減少症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
骨粗鬆症	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
全身性エリテマトーデス	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
側腹部痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
側弯症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
弾発指	0			1 (0.6)	1	1	0			3 (1.6)	3	2
椎間関節症候群	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
椎間板突出	0			0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
椎間板変性症	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
変形性脊椎症	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
脛骨内側過労性症候群	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腋窩腫瘤	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腱鞘炎	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
鼡径部腫瘤	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
鼡径部痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
臨床検査	16 (8.7)	24	13	19 (10.5)	31	18	18 (9.9)	20	12	9 (4.9)	11	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	1 (0.5)	1	1
リパーゼ増加	1 (0.5)	2	1	7 (3.9)	9	5	3 (1.7)	3	2	0		
体重減少	0			2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	1 (0.5)	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
血中ブドウ糖減少	1 (0.5)	2	1	0			2 (1.1)	2	1	0		
ＱＲＳ軸異常	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
ヘモグロビン減少	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
血圧低下	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
血中クレアチニン増加	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	2	1	4 (2.2)	4	2	1 (0.6)	1	1	0		
低比重リポ蛋白増加	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
白血球数減少	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
アミラーゼ増加	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	4	2	0			0		
トロポニンＩ増加	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
ビタミンＤ減少	0			0			0			1 (0.5)	1	1
肝機能検査値上昇	0			0			0			1 (0.5)	1	1
駆出率	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血圧上昇	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
血中カリウム減少	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
血中カリウム増加	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
血中カルシウム増加	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血中カルシトニン増加	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
血中トリグリセリド異常	0			0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
血中ブドウ糖増加	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
糸球体濾過率減少	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
収縮期血圧上昇	0				0				0				1	(0.5)	1	1
心筋虚血の心電図所見	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
心電図ＱＴ延長	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心電図Ｑ波	0				0				0				1	(0.5)	1	1
心電図ＳＴ－Ｔ部分下降	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
脊髄造影	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
大動脈雑音	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
便潜血陽性	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢脈拍数減少	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
膵酵素増加	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(10.3)	29	16	16	(8.8)	18	10	17	(9.4)	19	11	10	(5.4)	11	6
無力症	3	(1.6)	4	2	7	(3.9)	7	4	5	(2.8)	5	3	0			
発熱	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	4	(2.2)	4	2	3	(1.6)	3	2
疲労	4	(2.2)	4	2	3	(1.7)	3	2	3	(1.7)	3	2	0			
乾燥症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
倦怠感	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
死亡	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腫脹	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腫瘤	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
非心臓性胸痛	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
末梢性浮腫	5	(2.7)	5	3	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1
異物感	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
炎症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胸痛	3	(1.6)	4	2	0				0				0			
胸部不快感	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血管ステント狭窄	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腎疾患による浮腫	0				0				0				1	(0.5)	1	1
全身性炎症反応症候群	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
早期満腹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
低体温	1	(0.5)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
微石症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
不明確な障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
浮腫	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢腫脹	0			0			0			2 (1.1)	3	2
疼痛	1 (0.5)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
心臓障害	12 (6.5)	16	9	9 (5.0)	11	6	11 (6.1)	12	7	8 (4.3)	9	5
うっ血性心不全	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
冠動脈疾患	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
左室肥大	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
心筋虚血	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
心筋梗塞	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
心室性期外収縮	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
心房細動	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
第一度房室ブロック	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
動悸	3 (1.6)	4	2	0			1 (0.6)	1	1	0		
慢性左室不全	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
無症候性心筋梗塞	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
冠動脈狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
急性心不全	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
狭心症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
左脚ブロック	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
上室性不整脈	0			0			0			1 (0.5)	1	1
心室性頻脈	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心不全	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
心房粗動	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
心房破裂	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
第二度房室ブロック	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
洞性徐脈	0			0			0			2 (1.1)	2	1
洞性頻脈	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
頻脈	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
不安定狭心症	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
慢性心不全	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(9.8)	28	15	10	(5.5)	11	6	10	(5.5)	12	7	11	(6.0)	15	8
咳嗽	4	(2.2)	4	2	3	(1.7)	3	2	3	(1.7)	3	2	4	(2.2)	4	2
口腔咽頭痛	3	(1.6)	4	2	0				3	(1.7)	3	2	4	(2.2)	4	2
呼吸困難	3	(1.6)	5	3	2	(1.1)	3	2	2	(1.1)	2	1	0			
鼻漏	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
しゃっくり	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
上気道の炎症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アレルギー性鼻炎	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
気管支反応性亢進	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
呼吸不全	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
湿性咳嗽	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
上気道咳症候群	0				0				0				1	(0.5)	1	1
息詰まり	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
息詰まり感	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺塞栓症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺腫瘤	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
肺水腫	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
発声障害	0				0				0				1	(0.5)	1	1
鼻閉	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
副鼻腔うっ血	0				0				0				2	(1.1)	3	2
慢性気管支炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
慢性閉塞性肺疾患	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
労作性呼吸困難	0				0				0				1	(0.5)	1	1
喀血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
喘息	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
皮膚および皮下組織障害	12	(6.5)	14	8	15	(8.3)	15	9	9	(5.0)	9	5	12	(6.5)	14	7
発疹	0				3	(1.7)	3	2	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1
そう痒症	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
過角化	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
汗疹	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
丘疹性皮疹	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
光線角化症	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
接触皮膚炎	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
蕁麻疹	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	2
ばら色粃糠疹	0			0			0			1 (0.5)	1	1
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
乾癬	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
湿疹	1 (0.5)	1	1	0			0			2 (1.1)	2	1
酒さ	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
掌蹠角皮症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
水疱	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
脱毛症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
爪甲剥離症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
爪破損	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
糖尿病性足病変	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
白斑	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
皮膚臭異常	0			0			0			1 (0.5)	1	1
皮膚病変	1 (0.5)	1	1	0			0			2 (1.1)	2	1
皮膚変色	0			0			0			1 (0.5)	1	1
嵌入爪	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	6 (3.3)	6	3	1 (0.6)	1	1	7 (3.9)	7	4	5 (2.7)	5	3
貧血	5 (2.7)	5	3	0			4 (2.2)	4	2	4 (2.2)	4	2
リンパ節症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
好酸球増加症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
慢性疾患の貧血	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
正球性貧血	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
鉄欠乏性貧血	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
腎および尿路障害	7 (3.8)	10	5	9 (5.0)	11	6	5 (2.8)	6	4	10 (5.4)	12	6
急性腎障害	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
排尿困難	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
頻尿	0			2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	2	1	2 (1.1)	2	1
慢性腎臓病	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
膀胱ポリープ	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
緊張性膀胱	0			0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血尿	0			0			0			2 (1.1)	2	1
腎下垂症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腎機能障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腎結石症	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
腎嚢胞	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	1
尿意切迫	0			0			0			1 (0.5)	1	1
尿管結石症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
尿失禁	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
尿道結石	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
尿閉	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
尿路障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
膀胱痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
膀胱痙縮	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肝胆道系障害	8 (4.3)	8	4	6 (3.3)	8	5	4 (2.2)	5	3	1 (0.5)	1	1
肝嚢胞	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
脂肪肝	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
肝障害	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
肝機能異常	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肝腫大	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肝損傷	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
高ビリルビン血症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胆石症	3 (1.6)	3	2	4 (2.2)	4	2	0			0		
胆道仙痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
胆嚢ポリープ	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
胆嚢炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
慢性胆嚢炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
耳および迷路障害	6 (3.3)	6	3	4 (2.2)	4	2	4 (2.2)	4	2	2 (1.1)	2	1
回転性めまい	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	3	2	3 (1.7)	3	2	0		
メニエール病	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
耳垢栓塞	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
耳痛	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳鳴	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
乗物酔い	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
突発性難聴	0				0				0				1	(0.5)	1	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）	6	(3.3)	7	4	3	(1.7)	3	2	4	(2.2)	4	2	2	(1.1)	2	1
肝臓血管腫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
基底細胞癌	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
結腸腺癌	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
皮膚乳頭腫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
ボーエン病	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
メラノサイト性母斑	0				0				0				1	(0.5)	1	1
外陰部癌	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
骨の良性新生物	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
子宮平滑筋腫	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
前立腺癌	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
大腸腺腫	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
直腸腺癌	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
乳癌	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
良性副甲状腺腫瘍	0				0				0				1	(0.5)	1	1
外科および内科処置	1	(0.5)	1	1	4	(2.2)	6	3	2	(1.1)	2	1	0			
甲状腺摘除	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
乳房形成	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
股関節形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
子宮摘出	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
脊椎手術	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
直腸瘤修復	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腱形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
膀胱瘤修復	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
鼡径部ヘルニア修復	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
生殖系および乳房障害	3	(1.6)	3	2	6	(3.3)	6	3	2	(1.1)	2	1	1	(0.5)	1	1
前立腺腫大	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
勃起不全	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
萎縮性外陰腟炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
子宮ポリープ	0			0			0			1 (0.5)	1	1
子宮頚部上皮異形成	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
乳房障害	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			0		
腟脱	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腟分泌物	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
精神障害	6 (3.3)	11	6	4 (2.2)	5	3	2 (1.1)	2	1	4 (2.2)	4	2
不安	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
不眠症	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
うつ病	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
パニック発作	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
異常行動	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
希死念慮を有するうつ病	0			0			0			1 (0.5)	1	1
錯乱状態	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
精神障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
精神状態変化	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
不安障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
夢遊症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
内分泌障害	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
甲状腺腫瘤	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
性腺機能低下	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
甲状腺腫	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血管障害	11 (6.0)	15	8	10 (5.5)	14	8	1 (0.6)	1	1	12 (6.5)	13	7
高血圧	3 (1.6)	4	2	4 (2.2)	4	2	1 (0.6)	1	1	11 (6.0)	12	6
コントロール不良の血圧	0			0			0			1 (0.5)	1	1
起立性低血圧	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	4	2	0			0		
虚血	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
高血圧性血管障害	0			1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
静脈炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
大動脈狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
低血圧	2 (1.1)	3	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
動脈硬化症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢血管障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢静脈疾患	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢動脈血栓症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢動脈閉塞	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢動脈閉塞性疾患	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢冷感	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
社会環境	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
家庭内ストレス	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
免疫系障害	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
季節性アレルギー	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	184				181				181				184			
Exposure time (years)	186				176				170				190			
Events	25	(13.6)	42	23	19	(10.5)	26	15	12	(6.6)	24	14	17	(9.2)	25	13
心臓障害	6	(3.3)	7	4	4	(2.2)	5	3	3	(1.7)	4	2	3	(1.6)	3	2
冠動脈疾患	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
急性心筋梗塞	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
心筋梗塞	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
無症候性心筋梗塞	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
冠動脈狭窄	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
狭心症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
心室性頻脈	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心不全	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
心房粗動	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
不安定狭心症	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
慢性心不全	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
胃腸障害	2	(1.1)	2	1	0				2	(1.1)	9	5	0			
悪心	0				0				2	(1.1)	3	2	0			
嘔吐	0				0				2	(1.1)	3	2	0			
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
胃排出不全	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
下痢	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
胃腸の炎症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
下部消化管出血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
感染症および寄生虫症	2	(1.1)	3	2	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	5	(2.7)	6	3
憩室炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
術後創感染	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
よう	0				0				0				1	(0.5)	1	1
ウイルス性胃腸炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
感染性皮膚潰瘍	0				0				0				1	(0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎盂腎炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
創傷感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肺炎球菌性肺炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
蜂巣炎	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	2	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.5)	1	1	0				2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1
頚部脊柱管狭窄症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
変形性関節症	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
横紋筋融解症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
関節痛	0				0				0				1	(0.5)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.6)	3	2	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
死亡	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
胸痛	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
全身性炎症反応症候群	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
非心臓性胸痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
外科および内科処置	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
甲状腺摘除	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
股関節形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
子宮摘出	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
脊椎手術	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.6)	4	2	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
呼吸困難	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
呼吸不全	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺塞栓症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺水腫	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
神経系障害	4	(2.2)	4	2	3	(1.7)	4	2	1	(0.6)	1	1	4	(2.2)	5	3
虚血性脳梗塞	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
ラクナ梗塞	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
一過性脳虚血発作	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
虚血性脳卒中	2 (1.1)	2	1	0			0			2 (1.1)	2	1
手根管症候群	0			0			0			1 (0.5)	1	1
単ニューロパチー	0			0			0			1 (0.5)	1	1
低血糖性意識消失	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
脳幹梗塞	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
脳梗塞	0			0			0			1 (0.5)	1	1
白質病変	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腎および尿路障害	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
急性腎障害	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
生殖系および乳房障害	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
前立腺腫大	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
子宮ポリープ	0			0			0			1 (0.5)	1	1
腟脱	0			1 (0.6)	1	1	0			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 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0		
結腸腺癌	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
外陰部癌	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
前立腺癌	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
直腸腺癌	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
乳癌	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肝胆道系障害	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
肝損傷	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胆石症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
眼障害	3 (1.6)	3	2	0			0			1 (0.5)	2	1
白内障	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	2	1
網膜剥離	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
緑内障	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
正球性貧血	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
貧血	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
血管障害	1 (0.5)	1	1	4 (2.2)	4	2	0			0		
起立性低血圧	0			2 (1.1)	2	1	0			0		
大動脈狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢動脈血栓症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢動脈閉塞性疾患	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.2)	4	2	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	4	2
顎の骨折	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
関節脱臼	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
交通事故	0			0			0			1 (0.5)	1	1
硬膜下血腫	0			0			0			1 (0.5)	1	1
鎖骨骨折	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
術後胸部処置合併症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
上腕骨骨折	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肋骨骨折	0			0			0			1 (0.5)	1	1
精神障害	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
希死念慮を有するうつ病	0			0			0			1 (0.5)	1	1
精神状態変化	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
代謝および栄養障害	0			0			0			1 (0.5)	1	1
コントロール不良の糖尿病	0			0			0			1 (0.5)	1	1
皮膚および皮下組織障害	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
糖尿病性足病変	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
臨床検査	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
脊髄造影	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.2-3　投与の中止に至った有害事象の一覧 - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	184				181				181				184			
Exposure time (years)	186				176				170				190			
Events	13	(7.1)	30	16	16	(8.8)	30	17	24	(13.3)	50	29	5	(2.7)	5	3
胃腸障害	9	(4.9)	14	8	12	(6.6)	23	13	19	(10.5)	33	19	1	(0.5)	1	1
悪心	3	(1.6)	3	2	5	(2.8)	5	3	11	(6.1)	11	6	0			
嘔吐	2	(1.1)	3	2	2	(1.1)	2	1	5	(2.8)	5	3	0			
腹部不快感	0				3	(1.7)	3	2	4	(2.2)	4	2	0			
下痢	2	(1.1)	2	1	5	(2.8)	5	3	3	(1.7)	3	2	1	(0.5)	1	1
おくび	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
上腹部痛	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	0			
腹部膨満	0				2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	0			
便秘	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	0			
鼓腸	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
消化器痛	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
異常便	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
胃炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
下部消化管出血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
歯肉腫脹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
十二指腸炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
消化不良	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
軟便	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
腹痛	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
代謝および栄養障害	1	(0.5)	2	1	2	(1.1)	2	1	4	(2.2)	4	2	0			
食欲減退	0				2	(1.1)	2	1	4	(2.2)	4	2	0			
脱水	1	(0.5)	2	1	0				0				0			
神経系障害	4	(2.2)	4	2	0				3	(1.7)	3	2	0			
虚血性脳梗塞	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
頭痛	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
浮動性めまい	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
虚血性脳卒中	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
片頭痛	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
味覚異常	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
嗜眠	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
無力症	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
臨床検査	0				2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	3	2	1	(0.5)	1	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	(0.6)	1	1	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
体重減少	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
リパーゼ増加	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肝機能検査値上昇	0				0				0				1	(0.5)	1	1
眼障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
増殖性網膜症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
筋痙縮	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
横紋筋融解症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
呼吸困難	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
口腔咽頭痛	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
耳および迷路障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
回転性めまい	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
社会環境	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
家庭内ストレス	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	3	2	0			0			0		
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胃腸炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
歯肉炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肝胆道系障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肝損傷	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
正球性貧血	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
血管障害	1 (0.5)	2	1	0			0			0		
末梢血管障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢動脈血栓症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
心臓障害	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
急性心筋梗塞	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心不全	0			0			0			1 (0.5)	1	1
腎および尿路障害	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			0		
急性腎障害	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
尿管結石症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
精神障害	0			0			0			1 (0.5)	1	1
希死念慮を有するうつ病	0			0			0			1 (0.5)	1	1
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			1 (0.5)	1	1
皮膚変色	0			0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.2-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	184			181			181			184		
Exposure time (years)	186			176			170			190		
Events	59 (32.1)	123	66	86 (47.5)	194	110	90 (49.7)	261	153	44 (23.9)	75	40
胃腸障害	46 (25.0)	72	39	66 (36.5)	125	71	70 (38.7)	185	109	29 (15.8)	46	24
悪心	16 (8.7)	18	10	26 (14.4)	29	16	40 (22.1)	57	34	11 (6.0)	14	7
下痢	9 (4.9)	10	5	15 (8.3)	19	11	21 (11.6)	31	18	7 (3.8)	11	6
嘔吐	4 (2.2)	5	3	13 (7.2)	16	9	16 (8.8)	29	17	4 (2.2)	4	2
便秘	5 (2.7)	5	3	12 (6.6)	13	7	10 (5.5)	11	6	5 (2.7)	5	3
上腹部痛	5 (2.7)	5	3	5 (2.8)	5	3	9 (5.0)	10	6	2 (1.1)	2	1
腹部不快感	6 (3.3)	7	4	11 (6.1)	12	7	8 (4.4)	8	5	2 (1.1)	2	1
腹部膨満	2 (1.1)	2	1	4 (2.2)	4	2	7 (3.9)	7	4	2 (1.1)	3	2
腹痛	5 (2.7)	5	3	6 (3.3)	6	3	5 (2.8)	6	4	0		
鼓腸	0			4 (2.2)	5	3	4 (2.2)	4	2	0		
おくび	1 (0.5)	1	1	0			3 (1.7)	4	2	0		
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	0		
レッチング	0			0			1 (0.6)	6	4	0		
異常便	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
胃排出不全	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
下腹部痛	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
口腔内潰瘍形成	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
口内乾燥	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
痔核	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
十二指腸潰瘍	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
消化器痛	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
消化不良	4 (2.2)	4	2	4 (2.2)	4	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
胃炎	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			1 (0.5)	1	1
胃酸過多	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
胃腸の炎症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胃腸障害	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			0		
逆流性胃炎	0			0			0			1 (0.5)	1	1
口の錯感覚	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯肉腫脹	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
十二指腸炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腸憩室	0			0			0			1 (0.5)	1	1
軟便	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
排便困難	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
慢性胃炎	0			2 (1.1)	2	1	0			0		
嚥下障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
代謝および栄養障害	12 (6.5)	14	8	19 (10.5)	22	13	24 (13.3)	26	15	4 (2.2)	4	2
食欲減退	7 (3.8)	7	4	17 (9.4)	18	10	23 (12.7)	24	14	2 (1.1)	2	1
多飲症	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
高カリウム血症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
高トリグリセリド血症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
高リパーゼ血症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
脱水	1 (0.5)	2	1	0			0			1 (0.5)	1	1
低血糖	2 (1.1)	2	1	0			0			1 (0.5)	1	1
無自覚性低血糖	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
臨床検査	2 (1.1)	3	2	12 (6.6)	16	9	12 (6.6)	14	8	2 (1.1)	4	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	2	1 (0.5)	1	1
体重減少	0			2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	1 (0.5)	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
血中ブドウ糖減少	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
ヘモグロビン減少	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
リパーゼ増加	0			5 (2.8)	5	3	1 (0.6)	1	1	0		
血中クレアチニン増加	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1	1	3 (1.7)	3	2	1 (0.6)	1	1	0		
アミラーゼ増加	0			2 (1.1)	2	1	0			0		
肝機能検査値上昇	0			0			0			1 (0.5)	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			0			1 (0.5)	1	1
血中カルシトニン増加	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
糸球体濾過率減少	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心電図ＱＴ延長	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
膵酵素増加	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
神経系障害	8 (4.3)	8	4	2 (1.1)	2	1	9 (5.0)	10	6	7 (3.8)	7	4
浮動性めまい	1 (0.5)	1	1	0			4 (2.2)	4	2	3 (1.6)	3	2
頭痛	1 (0.5)	1	1	0			3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1
感覚鈍麻	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
知覚過敏	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
味覚異常	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
虚血性脳卒中	0			0			0			1 (0.5)	1	1
緊張性頭痛	0			0			0			1 (0.5)	1	1
頚髄神経根障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
低血糖性意識消失	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
片頭痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢性ニューロパチー	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
嗜眠	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
眼障害	3 (1.6)	3	2	4 (2.2)	4	2	8 (4.4)	8	5	5 (2.7)	5	3
糖尿病網膜症	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	3	2	5 (2.8)	5	3	5 (2.7)	5	3
黄斑浮腫	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
眼瞼炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
硝子体変性	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
黄斑円孔	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.8)	7	4	7 (3.9)	7	4	6 (3.3)	7	4	1 (0.5)	1	1
無力症	0			5 (2.8)	5	3	4 (2.2)	4	2	0		
疲労	1 (0.5)	1	1	0			2 (1.1)	2	1	0		
死亡	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
異物感	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胸痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
倦怠感	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
早期満腹	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
低体温	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
発熱	0			0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
微石症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
浮腫	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢性浮腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	2	1 (0.5)	1	1
筋痙縮	0			0			2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
背部痛	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
筋肉痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
全身性エリテマトーデス	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	4	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
呼吸困難	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
咳嗽	0			0			0			1 (0.5)	1	1
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2	1	0			0			0		
息詰まり感	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
喘息	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腎および尿路障害	1 (0.5)	1	1	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
急性腎障害	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
頻尿	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
腎結石症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
回転性めまい	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
傷害、中毒および処置合併症	0			0			1 (0.6)	2	1	1 (0.5)	1	1
挫傷	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
頭部損傷	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
硬膜下血腫	0			0			0			1 (0.5)	1	1
皮膚および皮下組織障害	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
そう痒症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
水疱	0			1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	3	(1.6)	3	2	3	(1.7)	3	2	0				0			
ウイルス性胃腸炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胃腸炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
歯肉炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
帯状疱疹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
尿路感染	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	1	3	(1.7)	5	3	0				0			
肝腫大	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肝損傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
脂肪肝	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
胆石症	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
胆嚢炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血液およびリンパ系障害	0				0				0				1	(0.5)	1	1
貧血	0				0				0				1	(0.5)	1	1
血管障害	3	(1.6)	3	2	1	(0.6)	1	1	0				0			
起立性低血圧	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
高血圧	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
低血圧	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢動脈血栓症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
心臓障害	2	(1.1)	2	1	0				0				1	(0.5)	1	1
心不全	0				0				0				1	(0.5)	1	1
頻脈	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
不安定狭心症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
生殖系および乳房障害	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
乳房障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
腟分泌物	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
精神障害	0				0				0				2	(1.1)	2	1
不眠症	0				0				0				2	(1.1)	2	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	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	(0.5)	1	1	0				0				0			
直腸腺癌	1	(0.5)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	184			181			181			184		
Exposure time (years)	186			176			170			190		
Events	17 (9.2)	27	14	17 (9.4)	20	11	13 (7.2)	30	18	9 (4.9)	11	6
胃腸障害	2 (1.1)	3	2	2 (1.1)	2	1	6 (3.3)	16	9	1 (0.5)	1	1
悪心	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	4	2	0		
嘔吐	0			0			3 (1.7)	4	2	0		
おくび	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
胃食道逆流性疾患	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
鼓腸	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
十二指腸潰瘍	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
消化器痛	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
腹部不快感	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
腹部膨満	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
便秘	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
胃炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
下痢	0			0			0			1 (0.5)	1	1
十二指腸炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
心臓障害	1 (0.5)	1	1	3 (1.7)	4	2	3 (1.7)	4	2	3 (1.6)	3	2
冠動脈疾患	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
急性心筋梗塞	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
心筋梗塞	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
無症候性心筋梗塞	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
冠動脈狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心室性頻脈	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心不全	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	0		
死亡	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
無力症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
全身性炎症反応症候群	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
低体温	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
非心臓性胸痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	4	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
憩室炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
術後創感染	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
上咽頭炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
創傷感染	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肺炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
蜂巣炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
神経系障害	3 (1.6)	3	2	4 (2.2)	4	2	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
虚血性脳梗塞	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
糖尿病性ニューロパチー	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
ラクナ梗塞	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
意識消失	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
虚血性脳卒中	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
手根管症候群	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
頭痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
脳幹梗塞	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢性ニューロパチー	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
代謝および栄養障害	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
食欲減退	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
高インスリン血症性低血糖症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
脱水	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
無自覚性低血糖	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	2	1	0		
頚部脊柱管狭窄症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
背部痛	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
横紋筋融解症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
関節可動域低下	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
関節痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
外科および内科処置	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
股関節形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
子宮摘出	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
正球性貧血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
血管障害	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	0				0			
起立性低血圧	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
大動脈狭窄	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
末梢動脈血栓症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
呼吸不全	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.6)	3	2	0				0				2	(1.1)	4	2
顎の骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
関節脱臼	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
交通事故	0				0				0				1	(0.5)	1	1
硬膜下血腫	0				0				0				1	(0.5)	1	1
鎖骨骨折	0				0				0				1	(0.5)	1	1
四肢損傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肋骨骨折	0				0				0				1	(0.5)	1	1
精神障害	0				0				0				1	(0.5)	1	1
希死念慮を有するうつ病	0				0				0				1	(0.5)	1	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）	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
前立腺癌	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
直腸腺癌	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
臨床検査	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
肝機能検査値上昇	0				0				0				1	(0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	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				1	(0.6)	1	1	0				0			
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	184				181				181				184			
Exposure time (years)	186				176				170				190			
Events	62	(33.7)	183	98	65	(35.9)	146	83	62	(34.3)	147	86	59	(32.1)	102	54
胃腸障害	22	(12.0)	30	16	28	(15.5)	50	28	35	(19.3)	77	45	9	(4.9)	13	7
悪心	5	(2.7)	5	3	13	(7.2)	13	7	14	(7.7)	21	12	2	(1.1)	2	1
下痢	5	(2.7)	6	3	8	(4.4)	12	7	11	(6.1)	17	10	1	(0.5)	2	1
嘔吐	4	(2.2)	5	3	7	(3.9)	7	4	9	(5.0)	10	6	1	(0.5)	1	1
上腹部痛	1	(0.5)	1	1	3	(1.7)	3	2	5	(2.8)	6	4	1	(0.5)	1	1
胃食道逆流性疾患	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
腹痛	3	(1.6)	3	2	5	(2.8)	5	3	2	(1.1)	2	1	0			
腹部不快感	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	3	2	1	(0.5)	1	1
腹部膨満	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.5)	2	1
便秘	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	3	2	0			
おくび	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
レッチング	0				0				1	(0.6)	2	1	0			
胃炎	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
胃排出不全	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
下腹部痛	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
口内乾燥	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
歯痛	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
痔核	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
食中毒	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腸出血	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
胃酸過多	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胃腸の炎症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
胃腸障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
下部消化管出血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
逆流性胃炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
鼓腸	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
口唇腫脹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
消化不良	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
食道食物嵌入	0				0				0				1	(0.5)	1	1
腸炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
軟便	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
嚥下障害	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
膵脂肪変性	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
齲歯	0				0				0				1	(0.5)	1	1
感染症および寄生虫症	19	(10.3)	28	15	19	(10.5)	26	15	21	(11.6)	25	15	29	(15.8)	37	20
尿路感染	1	(0.5)	1	1	3	(1.7)	3	2	5	(2.8)	5	3	4	(2.2)	5	3
インフルエンザ	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	4	(2.2)	4	2	1	(0.5)	1	1
気管支炎	3	(1.6)	3	2	3	(1.7)	3	2	3	(1.7)	3	2	2	(1.1)	2	1
咽頭炎	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.5)	1	1
上気道感染	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	4	(2.2)	4	2
ウイルス性胃腸炎	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
胃腸炎	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
咽頭扁桃炎	0				1	(0.6)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
急性中耳炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
歯感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
上咽頭炎	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	2	1
創傷感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
帯状疱疹	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
注射部位感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
よう	0				0				0				1	(0.5)	1	1
ウイルス性結膜炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
ブドウ球菌感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
感染性腸炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
感染性皮膚潰瘍	0				0				0				1	(0.5)	1	1
気道感染	0				1	(0.6)	2	1	0				1	(0.5)	1	1
急性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	1	0				0				2	(1.1)	2	1
憩室炎	0				0				0				1	(0.5)	3	2
結膜炎	0				0				0				2	(1.1)	2	1
根管感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
細菌性上気道感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
細菌性肺炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
歯膿瘍	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
耳感染	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
腎盂腎炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
体部白癬	0				0				0				1	(0.5)	1	1
爪真菌症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
肺炎	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
肺炎球菌性肺炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
副鼻腔炎	1	(0.5)	1	1	0				0				3	(1.6)	3	2
腹部膿瘍	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
蜂巣炎	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	2	1
慢性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
扁桃炎	0				0				0				2	(1.1)	2	1
膀胱炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
神経系障害	7	(3.8)	11	6	5	(2.8)	6	3	7	(3.9)	8	5	11	(6.0)	12	6
頭痛	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	3	(1.7)	4	2	3	(1.6)	3	2
浮動性めまい	4	(2.2)	4	2	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	0			
ヘルペス後神経痛	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
腰髄神経根障害	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
てんかん	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
運動失調	0				0				0				1	(0.5)	1	1
虚血性脳卒中	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
緊張性頭痛	0				0				0				1	(0.5)	1	1
坐骨神経痛	0				0				0				1	(0.5)	1	1
視野欠損	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
振戦	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
神経根障害	0				0				0				1	(0.5)	1	1
第６脳神経麻痺	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
単ニューロパチー	0				0				0				1	(0.5)	1	1
低血糖性意識消失	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
脳梗塞	0				0				0				1	(0.5)	1	1
末梢性ニューロパチー	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
痙攣発作	0			0			0			1 (0.5)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	14 (7.6)	18	10	11 (6.1)	11	6	6 (3.3)	6	4	11 (6.0)	12	6
背部痛	5 (2.7)	6	3	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
変形性関節症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
関節周囲炎	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
筋骨格痛	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
関節痛	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	0			2 (1.1)	2	1
狭窄性腱鞘炎	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	2	1
筋痙縮	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
頚部痛	0			0			0			2 (1.1)	2	1
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
骨粗鬆症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
四肢痛	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
全身性エリテマトーデス	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
側腹部痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
椎間板突出	0			0			0			1 (0.5)	1	1
椎間板変性症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
脛骨内側過労性症候群	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腱炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腱鞘炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
鼡径部痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.3)	6	3	5 (2.8)	8	5	6 (3.3)	9	5	5 (2.7)	6	3
処置による疼痛	0			0			2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	2	1
半月板損傷	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
関節脱臼	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
骨挫傷	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
挫傷	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
上腕骨骨折	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
頭蓋脳損傷	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
関節損傷	0			0			0			1 (0.5)	1	1
眼瞼損傷	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
鎖骨骨折	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
四肢損傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
尺骨骨折	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
手首関節骨折	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
術後胸部処置合併症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
創傷	0				0				0				1	(0.5)	1	1
足骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
転倒	0				1	(0.6)	2	1	0				0			
肉離れ	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
腓骨骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
代謝および栄養障害	4	(2.2)	6	3	4	(2.2)	4	2	6	(3.3)	6	4	3	(1.6)	3	2
食欲減退	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	5	(2.8)	5	3	0			
痛風	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
コントロール不良の糖尿病	0				0				0				1	(0.5)	1	1
高カリウム血症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
高トリグリセリド血症	0				1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	1
高血糖	1	(0.5)	2	1	0				0				0			
脱水	1	(0.5)	2	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
眼障害	9	(4.9)	10	5	3	(1.7)	3	2	3	(1.7)	4	2	2	(1.1)	2	1
黄斑浮腫	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
増殖性網膜症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
網膜症	0				0				1	(0.6)	2	1	0			
高血圧性網膜症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
糖尿病網膜症	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	0				1	(0.5)	1	1
虹彩炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
白内障	3	(1.6)	3	2	0				0				1	(0.5)	1	1
複視	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
網膜剥離	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
網膜浮腫	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
緑内障	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(4.3)	13	7	4	(2.2)	4	2	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	4	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
しゃっくり	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
呼吸困難	3	(1.6)	5	3	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
咳嗽	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	1
口腔咽頭痛	1	(0.5)	2	1	0				0				0			
湿性咳嗽	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
息詰まり感	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺腫瘤	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肺水腫	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
鼻閉	0				0				0				1	(0.5)	1	1
副鼻腔うっ血	0				0				0				1	(0.5)	1	1
慢性気管支炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
臨床検査	2	(1.1)	2	1	7	(3.9)	8	5	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1
ヘモグロビン減少	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
リパーゼ増加	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
アミラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
駆出率	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血中カリウム増加	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血中トリグリセリド異常	0				0				0				1	(0.5)	1	1
血中ブドウ糖減少	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
収縮期血圧上昇	0				0				0				1	(0.5)	1	1
体重減少	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(3.8)	14	8	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
発熱	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
胸痛	2	(1.1)	3	2	0				0				0			
早期満腹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
疲労	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
浮腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
末梢性浮腫	3	(1.6)	3	2	0				0				0			
無力症	2	(1.1)	3	2	0				0				0			
疼痛	1	(0.5)	2	1	0				0				0			
外科および内科処置	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
甲状腺摘除	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
脊椎手術	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
腱形成	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
好酸球増加症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
貧血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
血管障害	9	(4.9)	11	6	5	(2.8)	7	4	1	(0.6)	1	1	4	(2.2)	4	2
高血圧	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	3	(1.6)	3	2
コントロール不良の血圧	0				0				0				1	(0.5)	1	1
起立性低血圧	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	2	1	0				0			
虚血	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
高血圧性血管障害	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
静脈炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
低血圧	2	(1.1)	3	2	0				0				0			
動脈硬化症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢血管障害	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢静脈疾患	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢動脈閉塞	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
耳および迷路障害	3	(1.6)	3	2	0				1	(0.6)	1	1	0			
回転性めまい	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
耳垢栓塞	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
乗物酔い	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
社会環境	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
家庭内ストレス	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心臓障害	7 (3.8)	9	5	3 (1.7)	4	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	2
心房細動	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
冠動脈疾患	0			0			0			1 (0.5)	1	1
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
急性心不全	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
狭心症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
上室性不整脈	0			0			0			1 (0.5)	1	1
心房粗動	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
動悸	2 (1.1)	3	2	0			0			0		
不安定狭心症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
慢性心不全	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			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 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0		
結腸腺癌	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
外陰部癌	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
骨の良性新生物	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
乳癌	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
肝胆道系障害	3 (1.6)	3	2	2 (1.1)	2	1	0			0		
肝損傷	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
高ビリルビン血症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胆石症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
胆嚢ポリープ	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胆嚢炎	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腎および尿路障害	1 (0.5)	3	2	2 (1.1)	3	2	0			2 (1.1)	2	1
腎下垂症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腎嚢胞	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
尿失禁	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
尿道結石	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
尿閉	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
慢性腎臓病	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
夜間頻尿	0			0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1	1	4 (2.2)	4	2	0			1 (0.5)	1	1
子宮ポリープ	0			0			0			1 (0.5)	1	1
子宮頚部上皮異形成	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
乳房障害	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
膣脱	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
精神障害	4 (2.2)	7	4	1 (0.6)	1	1	0			0		
うつ病	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
パニック発作	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
異常行動	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
錯乱状態	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
精神障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
精神状態変化	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
不安	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	5 (2.7)	5	3	1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
湿疹	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
酒さ	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
糖尿病性足病変	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
嵌入爪	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
蕁麻疹	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（全集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	184			181			181			184		
Exposure time (years)	186			176			170			190		
Events	123 (66.8)	416	223	126 (69.6)	389	221	134 (74.0)	409	240	119 (64.7)	351	185
胃腸障害	59 (32.1)	100	54	64 (35.4)	108	61	73 (40.3)	141	83	39 (21.2)	66	35
悪心	15 (8.2)	17	9	17 (9.4)	19	11	30 (16.6)	38	22	11 (6.0)	17	9
下痢	11 (6.0)	13	7	14 (7.7)	14	8	19 (10.5)	24	14	9 (4.9)	12	6
嘔吐	8 (4.3)	9	5	7 (3.9)	10	6	10 (5.5)	17	10	6 (3.3)	7	4
便秘	7 (3.8)	7	4	14 (7.7)	14	8	9 (5.0)	9	5	5 (2.7)	6	3
腹部不快感	7 (3.8)	7	4	9 (5.0)	10	6	7 (3.9)	7	4	2 (1.1)	2	1
上腹部痛	5 (2.7)	5	3	3 (1.7)	3	2	4 (2.2)	4	2	3 (1.6)	4	2
腹部膨満	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	3	2	4 (2.2)	4	2	1 (0.5)	1	1
おくび	1 (0.5)	1	1	0			3 (1.7)	3	2	0		
鼓腸	0			3 (1.7)	4	2	3 (1.7)	3	2	0		
腹痛	7 (3.8)	7	4	4 (2.2)	4	2	3 (1.7)	4	2	2 (1.1)	2	1
齲歯	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	3	2	3 (1.7)	4	2	3 (1.6)	3	2
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1	0		
口腔内潰瘍形成	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
痔核	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	0		
消化不良	5 (2.7)	7	4	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1
慢性胃炎	0			4 (2.2)	4	2	2 (1.1)	2	1	0		
びらん性胃炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
レッチング	0			0			1 (0.6)	5	3	0		
異常便	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
胃ポリープ	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
胃炎	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
下腹部痛	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
口内乾燥	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
小腸炎	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
直腸ポリープ	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
腹部ヘルニア	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
アフタ性潰瘍	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃酸過多	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
胃腸管閉塞	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胃腸障害	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
胃潰瘍	0			0			0			1 (0.5)	1	1
胃排出不全	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血便排泄	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
口の錯感覚	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
口腔挫傷	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
口腔内痛	0			0			0			1 (0.5)	1	1
口内炎	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	1	1
酸消化性障害	0			0			0			1 (0.5)	1	1
歯の脱落	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
歯周病	0			1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	1
歯痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
歯肉腫脹	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
消化器痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
心窩部不快感	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
大腸ポリープ	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			2 (1.1)	2	1
腸憩室	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
直腸出血	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
軟便	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
排便困難	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
流涎過多	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
裂孔ヘルニア	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
感染症および寄生虫症	58 (31.5)	118	63	53 (29.3)	75	43	54 (29.8)	78	46	60 (32.6)	97	51
上咽頭炎	24 (13.0)	39	21	19 (10.5)	30	17	17 (9.4)	28	16	27 (14.7)	33	17
上気道感染	8 (4.3)	11	6	6 (3.3)	7	4	11 (6.1)	11	6	9 (4.9)	13	7
尿路感染	5 (2.7)	9	5	3 (1.7)	3	2	5 (2.8)	5	3	4 (2.2)	7	4
インフルエンザ	7 (3.8)	8	4	6 (3.3)	6	3	4 (2.2)	4	2	6 (3.3)	7	4
気管支炎	5 (2.7)	5	3	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	5 (2.7)	6	3
副鼻腔炎	3 (1.6)	3	2	6 (3.3)	7	4	3 (1.7)	3	2	1 (0.5)	1	1
咽頭炎	3 (1.6)	3	2	2 (1.1)	3	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (0.6)	1	1	3 (1.6)	3	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ウイルス性気道感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
ヘリコバクター性胃炎	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
ヘルペス眼感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
胃腸炎	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1
外陰腟真菌感染	0				0				1	(0.6)	2	1	0			
眼感染	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
気管気管支炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
気道感染	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	3	2	2	(1.1)	2	1
急性中耳炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
急性副鼻腔炎	2	(1.1)	2	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
結膜炎	2	(1.1)	2	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
歯周炎	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
歯肉炎	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
歯膿瘍	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
術後創感染	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
爪の皮膚糸状菌症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
爪真菌症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
扁桃炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
ウイルス感染	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
ウイルス性結膜炎	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
ウイルス性耳感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
カンジダ性外耳炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
カンジダ性亀頭炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
クラミジア性子宮頚管炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
ヘリコバクター感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
下気道感染	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
化膿	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
外耳炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
感染性皮膚嚢腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
気管炎	0				0				0				1	(0.5)	1	1
憩室炎	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
限局性感染	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
口腔膿瘍	0				0				0				1	(0.5)	2	1
細菌性胃腸炎	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
細菌性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
細菌性腟症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
歯感染	0				0				0				1	(0.5)	1	1
手足口病	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
真菌感染	1	(0.5)	2	1	0				0				1	(0.5)	1	1
腎盂腎炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
足部白癬	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
帯状疱疹	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
中耳炎	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
乳頭腫ウイルス感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
膿痂疹	0				0				0				1	(0.5)	1	1
肺炎	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
白癬感染	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
皮下組織膿瘍	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
皮膚感染	0				0				0				1	(0.5)	1	1
鼻炎	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
百日咳	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
蜂巣炎	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
膀胱炎	2	(1.1)	3	2	0				0				2	(1.1)	3	2
腟感染	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
代謝および栄養障害	20	(10.9)	21	11	22	(12.2)	25	14	21	(11.6)	24	14	11	(6.0)	13	7
食欲減退	7	(3.8)	7	4	16	(8.8)	17	10	16	(8.8)	17	10	2	(1.1)	2	1
ビタミンＢ１２欠乏	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
ビタミンＤ欠乏	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
脂質異常症	3	(1.6)	3	2	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
多飲症	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
低ナトリウム血症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
糖尿病	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
２型糖尿病	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
コントロール不良の糖尿病	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
高カリウム血症	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高カルシウム血症	1 (0.5)	1	1	0			0			1 (0.5)	2	1
高トリグリセリド血症	0			0			0			2 (1.1)	2	1
高リパーゼ血症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
高血糖	1 (0.5)	1	1	0			0			2 (1.1)	2	1
脱水	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
低ＨＤＬコレステロール血症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
低カリウム血症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
低血糖	2 (1.1)	2	1	0			0			1 (0.5)	1	1
神経系障害	19 (10.3)	23	12	18 (9.9)	19	11	18 (9.9)	21	12	17 (9.2)	20	11
浮動性めまい	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	6 (3.3)	6	4	7 (3.8)	7	4
頭痛	6 (3.3)	9	5	5 (2.8)	6	3	4 (2.2)	4	2	3 (1.6)	4	2
顔面麻痺	0			0			2 (1.1)	2	1	1 (0.5)	1	1
錯感覚	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
感覚鈍麻	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
緊張性頭痛	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
血管性脳症	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
灼熱感	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
手根管症候群	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
知覚過敏	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
味覚異常	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
一過性脳虚血発作	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
過眠症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
記憶障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
頚髄神経根障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
頚動脈狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
頚動脈硬化症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
健忘	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腰髄神経根障害	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
坐骨神経痛	0			0			0			1 (0.5)	1	1
失神	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
体位性めまい	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
大脳動脈狭窄	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
低血糖性意識消失	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
頭蓋内動脈瘤	0				0				0				1	(0.5)	1	1
認知障害	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
脳梗塞	0				0				0				1	(0.5)	1	1
白質病変	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
片頭痛	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
末梢性ニューロパチー	0				0				0				2	(1.1)	2	1
嗜眠	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
眼障害	13	(7.1)	13	7	21	(11.6)	27	15	16	(8.8)	22	13	20	(10.9)	28	15
糖尿病網膜症	5	(2.7)	5	3	6	(3.3)	6	3	8	(4.4)	8	5	7	(3.8)	7	4
白内障	0				4	(2.2)	4	2	3	(1.7)	3	2	7	(3.8)	7	4
眼瞼炎	0				1	(0.6)	1	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.5)	1	1
ぶどう膜炎	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
黄斑症	0				2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
黄斑線維症	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
高血圧性網膜症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
斜視	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
硝子体浮遊物	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
硝子体変性	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
霧視	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
アレルギー性角膜炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
アレルギー性結膜炎	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
遠視	0				0				0				1	(0.5)	2	1
黄斑円孔	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
黄斑浮腫	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
開放隅角緑内障	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
核性白内障	0				0				0				1	(0.5)	1	1
眼そう痒症	0				0				0				1	(0.5)	1	1
眼乾燥	1	(0.5)	1	1	4	(2.2)	4	2	0				1	(0.5)	1	1
眼瞼そう痒症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
結膜出血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
後天性涙道狭窄	1	(0.5)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
光視症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
視神経乳頭陥凹	0				0				0				1	(0.5)	1	1
出血性網膜症	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
網膜血管瘤	0				0				0				1	(0.5)	1	1
網膜出血	0				2	(1.1)	2	1	0				0			
網膜症	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				2	(1.1)	2	1
網膜剥離	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
流涙増加	0				0				0				1	(0.5)	2	1
臨床検査	15	(8.2)	21	11	13	(7.2)	22	13	16	(8.8)	18	11	7	(3.8)	8	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	0				3	(1.7)	3	2	1	(0.5)	1	1
体重減少	0				1	(0.6)	1	1	3	(1.7)	3	2	1	(0.5)	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	0				2	(1.1)	2	1	0			
リパーゼ増加	1	(0.5)	2	1	6	(3.3)	8	5	2	(1.1)	2	1	0			
血中ブドウ糖減少	1	(0.5)	1	1	0				2	(1.1)	2	1	0			
ＱＲＳ軸異常	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
血圧低下	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
血中クレアチニン増加	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
低比重リポ蛋白増加	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
白血球数減少	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
アミラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	3	(1.7)	4	2	0				0			
トロポニンＩ増加	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
ビタミンＤ減少	0				0				0				1	(0.5)	1	1
ヘモグロビン減少	0				0				0				1	(0.5)	1	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
血中カリウム減少	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
血中カリウム増加	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
血中カルシウム増加	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
血中カルシトニン増加	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	0				0			
血中ブドウ糖増加	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
糸球体濾過率減少	1	(0.5)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心筋虚血の心電図所見	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
心電図ＱＴ延長	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
心電図Ｑ波	0			0			0			1 (0.5)	1	1
心電図ＳＴ－Ｔ部分下降	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
脊髄造影	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
大動脈雑音	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
便潜血陽性	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢脈拍数減少	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
膵酵素増加	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (6.5)	13	7	14 (7.7)	15	9	14 (7.7)	16	9	10 (5.4)	11	6
無力症	1 (0.5)	1	1	7 (3.9)	7	4	4 (2.2)	4	2	0		
発熱	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	2	3 (1.6)	3	2
疲労	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	3 (1.7)	3	2	0		
乾燥症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
倦怠感	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
腫脹	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
腫瘤	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
非心臓性胸痛	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
末梢性浮腫	2 (1.1)	2	1	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
異物感	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
炎症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胸痛	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
胸部不快感	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
血管ステント狭窄	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腎疾患による浮腫	0			0			0			1 (0.5)	1	1
微石症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
不明確な障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
浮腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
末梢腫脹	0			0			0			2 (1.1)	3	2
疼痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	15 (8.2)	17	9	12 (6.6)	13	7	14 (7.7)	18	11	9 (4.9)	12	6
挫傷	1 (0.5)	1	1	0			5 (2.8)	5	3	1 (0.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
節足動物咬傷	0				0				2	(1.1)	2	1	0			
筋断裂	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
処置による疼痛	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
処置後甲状腺機能低下症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
足関節部骨折	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
損傷	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
転倒	1	(0.5)	1	1	2	(1.1)	3	2	1	(0.6)	1	1	0			
頭部損傷	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
動物咬傷	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
熱傷	0				2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	1	1	0			
裂傷	0				1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
靭帯断裂	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
化学物質中毒	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
外傷後頚部症候群	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
関節脱臼	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
眼内異物	0				0				0				1	(0.5)	1	1
筋挫傷	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
交通事故	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
擦過傷	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
四肢損傷	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
手骨折	0				0				0				1	(0.5)	1	1
手首関節骨折	0				0				0				1	(0.5)	1	1
処置による悪心	0				0				0				1	(0.5)	1	1
上肢骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
上顆炎	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
心臓損傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
創傷	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
足骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肉離れ	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
熱射病	0				0				0				1	(0.5)	1	1
皮膚擦過傷	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
肋骨骨折	1	(0.5)	1	1	0				0				1	(0.5)	1	1
靭帯捻挫	2	(1.1)	2	1	2	(1.1)	2	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	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	19 (10.3)	28	15	21 (11.6)	26	15	13 (7.2)	14	8	30 (16.3)	37	20
背部痛	3 (1.6)	4	2	5 (2.8)	5	3	3 (1.7)	3	2	6 (3.3)	6	3
筋痙縮	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	3 (1.6)	4	2
関節周囲炎	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
関節痛	2 (1.1)	2	1	4 (2.2)	5	3	1 (0.6)	1	1	4 (2.2)	5	3
狭窄性腱鞘炎	0			0			1 (0.6)	2	1	0		
筋骨格痛	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	6 (3.3)	6	3
頚部痛	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
四肢痛	1 (0.5)	2	1	3 (1.7)	4	2	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	3	2
足底筋膜炎	0			0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
腱炎	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
外骨腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
滑液嚢腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
滑液包炎	0			0			0			1 (0.5)	1	1
関節腫脹	0			0			0			1 (0.5)	1	1
筋骨格系胸痛	0			0			0			1 (0.5)	1	1
筋肉痛	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	0			1 (0.5)	1	1
骨減少症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
骨粗鬆症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
側弯症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
弾発指	0			1 (0.6)	1	1	0			3 (1.6)	3	2
椎間関節症候群	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
椎間板変性症	0			0			0			1 (0.5)	1	1
変形性関節症	2 (1.1)	4	2	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	1
変形性脊椎症	3 (1.6)	3	2	1 (0.6)	1	1	0			0		
腋窩腫瘤	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腱鞘炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
鼡径部腫瘤	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
皮膚および皮下組織障害	8 (4.3)	9	5	14 (7.7)	14	8	9 (5.0)	9	5	11 (6.0)	13	7
発疹	0			3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1
そう痒症	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
過角化	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
汗疹	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
丘疹性皮疹	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
光線角化症	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
接触皮膚炎	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
蕁麻疹	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	2	1
ばら色粃糠疹	0			0			0			1 (0.5)	1	1
乾癬	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
湿疹	0			0			0			2 (1.1)	2	1
掌蹠角皮症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
水疱	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
脱毛症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
爪甲剥離症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
爪破損	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
白斑	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
皮膚臭異常	0			0			0			1 (0.5)	1	1
皮膚病変	1 (0.5)	1	1	0			0			2 (1.1)	2	1
皮膚変色	0			0			0			1 (0.5)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (6.5)	14	8	7 (3.9)	7	4	8 (4.4)	10	6	9 (4.9)	11	6
咳嗽	3 (1.6)	3	2	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1
口腔咽頭痛	2 (1.1)	2	1	0			3 (1.7)	3	2	4 (2.2)	4	2
鼻漏	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
呼吸困難	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	0		
上気道の炎症	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)	2	1	0			0			0		
気管支反応性亢進	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
湿性咳嗽	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
上気道咳症候群	0			0			0			1 (0.5)	1	1
息詰まり	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肺塞栓症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肺腫瘤	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
発声障害	0			0			0			1 (0.5)	1	1
鼻閉	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
副鼻腔うっ血	0			0			0			1 (0.5)	2	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
労作性呼吸困難	0				0				0				1	(0.5)	1	1
喀血	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
喘息	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心臓障害	6	(3.3)	6	3	3	(1.7)	3	2	7	(3.9)	7	4	3	(1.6)	3	2
うっ血性心不全	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
左室肥大	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
心筋虚血	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
心室性期外収縮	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
第一度房室ブロック	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
動悸	1	(0.5)	1	1	0				1	(0.6)	1	1	0			
慢性左室不全	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
左脚ブロック	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
心筋梗塞	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
心房破裂	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
第二度房室ブロック	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
洞性徐脈	0				0				0				2	(1.1)	2	1
洞性頻脈	0				1	(0.6)	1	1	0				0			
頻脈	2	(1.1)	2	1	0				0				0			
不安定狭心症	1	(0.5)	1	1	0				0				0			
血液およびリンパ系障害	4	(2.2)	4	2	1	(0.6)	1	1	6	(3.3)	6	4	5	(2.7)	5	3
貧血	4	(2.2)	4	2	0				4	(2.2)	4	2	4	(2.2)	4	2
リンパ節症	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
慢性疾患の貧血	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
鉄欠乏性貧血	0				1	(0.6)	1	1	0				1	(0.5)	1	1
腎および尿路障害	6	(3.3)	7	4	7	(3.9)	8	5	5	(2.8)	6	4	9	(4.9)	10	5
急性腎障害	1	(0.5)	1	1	1	(0.6)	1	1	1	(0.6)	1	1	0			
排尿困難	0				0				1	(0.6)	1	1	1	(0.5)	1	1
頻尿	0				2	(1.1)	2	1	1	(0.6)	2	1	2	(1.1)	2	1
慢性腎臓病	0				0				1	(0.6)	1	1	0			
膀胱ポリープ	0				0				1	(0.6)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
緊張性膀胱	0			0			0			1 (0.5)	1	1
血尿	0			0			0			2 (1.1)	2	1
腎機能障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
腎結石症	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
腎嚢胞	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	0			2 (1.1)	2	1
尿意切迫	0			0			0			1 (0.5)	1	1
尿管結石症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
尿失禁	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
尿路障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
膀胱痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
膀胱痙縮	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肝胆道系障害	5 (2.7)	5	3	4 (2.2)	6	3	4 (2.2)	5	3	1 (0.5)	1	1
肝嚢胞	0			0			2 (1.1)	2	1	0		
脂肪肝	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
肝障害	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
肝機能異常	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
肝腫大	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
胆石症	3 (1.6)	3	2	3 (1.7)	3	2	0			0		
胆道仙痛	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
胆嚢ポリープ	0			0			0			1 (0.5)	1	1
慢性胆嚢炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
耳および迷路障害	3 (1.6)	3	2	4 (2.2)	4	2	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1
回転性めまい	2 (1.1)	2	1	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1	0		
メニエール病	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
耳痛	0			1 (0.6)	1	1	0			1 (0.5)	1	1
耳鳴	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
突発性難聴	0			0			0			1 (0.5)	1	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）	3 (1.6)	4	2	1 (0.6)	1	1	3 (1.7)	3	2	2 (1.1)	2	1
肝臓血管腫	0			0			1 (0.6)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
基底細胞癌	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
皮膚乳頭腫	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
ボーエン病	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
メラノサイト性母斑	0			0			0			1 (0.5)	1	1
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
大腸腺腫	1 (0.5)	1	1	1 (0.6)	1	1	0			0		
良性副甲状腺腫瘍	0			0			0			1 (0.5)	1	1
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	2 (1.1)	2	1	0		
前立腺腫大	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
勃起不全	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
萎縮性外陰腟炎	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
良性前立腺肥大症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
腟分泌物	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
精神障害	3 (1.6)	4	2	3 (1.7)	4	2	2 (1.1)	2	1	3 (1.6)	3	2
不安	0			1 (0.6)	1	1	1 (0.6)	1	1	1 (0.5)	1	1
不眠症	1 (0.5)	1	1	2 (1.1)	2	1	1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1
うつ病	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
不安障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
夢遊症	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.5)	1	1	0			0			0		
内分泌障害	0			1 (0.6)	1	1	2 (1.1)	2	1	0		
甲状腺腫瘤	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
性腺機能低下	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
甲状腺腫	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
外科および内科処置	0			2 (1.1)	3	2	1 (0.6)	1	1	0		
乳房形成	0			0			1 (0.6)	1	1	0		
直腸瘤修復	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
膀胱瘤修復	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
鼡径部ヘルニア修復	0			1 (0.6)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
免疫系障害	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
季節性アレルギー	1 (0.5)	1	1	0			1 (0.6)	1	1	0		
血管障害	2 (1.1)	3	2	5 (2.8)	5	3	0			9 (4.9)	9	5
起立性低血圧	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
高血圧	1 (0.5)	2	1	2 (1.1)	2	1	0			9 (4.9)	9	5
低血圧	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
動脈硬化症	0			1 (0.6)	1	1	0			0		
末梢冷感	1 (0.5)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.32.3 有害事象（日本人集団）

表2.7.6.32.3-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				48				47				50			
Exposure time (years)	53				48				44				54			
Events	39	(79.6)	145	273	44	(91.7)	181	376	41	(87.2)	150	338	44	(88.0)	154	286
胃腸障害	17	(34.7)	26	49	29	(60.4)	60	125	27	(57.4)	56	126	21	(42.0)	36	67
悪心	5	(10.2)	6	11	8	(16.7)	9	19	9	(19.1)	11	25	3	(6.0)	4	7
下痢	1	(2.0)	1	2	5	(10.4)	5	10	7	(14.9)	7	16	7	(14.0)	9	17
嘔吐	2	(4.1)	2	4	3	(6.3)	5	10	6	(12.8)	12	27	2	(4.0)	3	6
上腹部痛	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	3	6	5	(10.6)	5	11	1	(2.0)	1	2
便秘	4	(8.2)	4	8	10	(20.8)	10	21	4	(8.5)	4	9	4	(8.0)	5	9
胃食道逆流性疾患	1	(2.0)	1	2	0				2	(4.3)	2	5	0			
腹部不快感	2	(4.1)	2	4	6	(12.5)	7	15	2	(4.3)	2	5	1	(2.0)	1	2
慢性胃炎	0				4	(8.3)	4	8	2	(4.3)	2	5	0			
齲歯	2	(4.1)	2	4	3	(6.3)	3	6	2	(4.3)	3	7	3	(6.0)	3	6
おくび	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
びらん性胃炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
胃炎	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
口内乾燥	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
痔核	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
小腸炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
消化不良	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
腹部膨満	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	3	6	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
胃ポリープ	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
胃潰瘍	0				0				0				1	(2.0)	1	2
逆流性胃炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
鼓腸	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
口腔挫傷	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
口内炎	1	(2.0)	1	2	0				0				1	(2.0)	1	2
歯の脱落	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
歯周病	0				1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	2	4
大腸ポリープ	0				1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	2	4
腸炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腸憩室	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
軟便	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				0			
排便困難	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腹痛	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	0				0			
裂孔ヘルニア	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
感染症および寄生虫症	24	(49.0)	48	90	22	(45.8)	39	81	17	(36.2)	32	72	29	(58.0)	46	86
上咽頭炎	18	(36.7)	31	58	13	(27.1)	22	46	12	(25.5)	22	50	19	(38.0)	25	46
インフルエンザ	2	(4.1)	2	4	2	(4.2)	2	4	2	(4.3)	2	5	4	(8.0)	4	7
上気道感染	0				1	(2.1)	2	4	2	(4.3)	2	5	1	(2.0)	2	4
ヘリコバクター性胃炎	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
咽頭炎	0				2	(4.2)	3	6	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
結膜炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
歯周炎	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
歯肉炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
爪の皮膚糸状菌症	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
よう	0				0				0				1	(2.0)	1	2
ウイルス感染	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
ウイルス性胃腸炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
ウイルス性結膜炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
胃腸炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
化膿	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
感染性腸炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
感染性皮膚嚢腫	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
気管支炎	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	3	6
細菌性胃腸炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腎盂腎炎	1	(2.0)	1	2	0				0				1	(2.0)	1	2
足部白癬	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
体部白癬	0				0				0				1	(2.0)	1	2
帯状疱疹	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
中耳炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
尿路感染	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				0			
膿痂疹	0				0				0				1	(2.0)	1	2
肺炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肺炎球菌性肺炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
白癬感染	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
皮膚感染	0				0				0				1	(2.0)	1	2
鼻炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
副鼻腔炎	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
蜂巣炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
膀胱炎	2	(4.1)	3	6	0				0				1	(2.0)	2	4
眼障害	13	(26.5)	14	26	12	(25.0)	15	31	9	(19.1)	12	27	10	(20.0)	13	24
糖尿病網膜症	5	(10.2)	5	9	2	(4.2)	2	4	4	(8.5)	4	9	3	(6.0)	3	6
白内障	2	(4.1)	2	4	1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	4	(8.0)	4	7
ぶどう膜炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
黄斑症	0				2	(4.2)	2	4	1	(2.1)	1	2	0			
斜視	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
増殖性網膜症	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
糖尿病性網膜浮腫	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	0			
霧視	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
アレルギー性角膜炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
アレルギー性結膜炎	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
黄斑線維症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
開放隅角緑内障	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
眼乾燥	0				4	(8.3)	4	8	0				1	(2.0)	1	2
眼瞼そう痒症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
眼瞼炎	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
結膜出血	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
後天性涙道狭窄	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
視神経乳頭陥凹	0				0				0				1	(2.0)	1	2
虹彩炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
網膜出血	0				2	(4.2)	2	4	0				0			
網膜症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
網膜剥離	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
緑内障	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	9	(18.4)	10	19	9	(18.8)	9	19	7	(14.9)	8	18	16	(32.0)	20	37

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
背部痛	2 (4.1)	2	4	4 (8.3)	4	8	2 (4.3)	2	5	6 (12.0)	6	11
関節周囲炎	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
関節痛	1 (2.0)	1	2	2 (4.2)	2	4	1 (2.1)	1	2	4 (8.0)	5	9
狭窄性腱鞘炎	0			0			1 (2.1)	2	5	0		
筋骨格痛	0			0			1 (2.1)	1	2	2 (4.0)	2	4
四肢痛	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
筋痙縮	1 (2.0)	1	2	0			0			2 (4.0)	3	6
頚部痛	0			0			0			1 (2.0)	1	2
骨粗鬆症	0			0			0			1 (2.0)	1	2
足底筋膜炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2
弾発指	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
変形性関節症	1 (2.0)	1	2	0			0			1 (2.0)	1	2
変形性脊椎症	2 (4.1)	2	4	0			0			0		
腱鞘炎	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	8 (16.3)	13	24	7 (14.6)	8	17	7 (14.9)	9	20	7 (14.0)	9	17
挫傷	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	4 (8.5)	4	9	1 (2.0)	1	2
筋断裂	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
節足動物咬傷	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
損傷	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
動物咬傷	0			0			1 (2.1)	1	2	1 (2.0)	1	2
熱傷	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
化学物質中毒	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
外傷後頚部症候群	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
関節脱臼	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	1	2	0			0		
眼内異物	0			0			0			1 (2.0)	1	2
筋挫傷	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
硬膜下血腫	0			0			0			1 (2.0)	1	2
鎖骨骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
擦過傷	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
手骨折	0			0			0			1 (2.0)	1	2
手首関節骨折	0			0			0			1 (2.0)	1	2
上肢骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
上腕骨骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
創傷	0				1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	2	4
足骨折	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
転倒	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	2	4	0				0			
肉離れ	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
熱射病	0				0				0				1	(2.0)	1	2
裂傷	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
肋骨骨折	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
腓骨骨折	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
靭帯捻挫	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
臨床検査	5	(10.2)	7	13	7	(14.6)	9	19	7	(14.9)	9	20	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	1	2	0				2	(4.3)	2	5	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	1	2	0				2	(4.3)	2	5	0			
血中ブドウ糖減少	0				0				2	(4.3)	2	5	0			
体重減少	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	0			
血圧低下	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
アミラーゼ増加	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
リパーゼ増加	1	(2.0)	2	4	2	(4.2)	3	6	0				0			
血圧上昇	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
血中アルカリホスファターゼ増加	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
血中カルシトニン増加	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
心電図ＳＴ－Ｔ部分下降	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
脊髄造影	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
便潜血陽性	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
神経系障害	3	(6.1)	4	8	7	(14.6)	8	17	5	(10.6)	6	14	3	(6.0)	5	9
浮動性めまい	0				0				4	(8.5)	4	9	1	(2.0)	1	2
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
味覚異常	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
頚髄神経根障害	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
頚動脈狭窄	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
頚動脈硬化症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
視野欠損	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
手根管症候群	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
体位性めまい	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
頭蓋内動脈瘤	0				0				0				1	(2.0)	1	2
頭痛	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	4	8	0				0			
脳梗塞	0				0				0				1	(2.0)	2	4
痙攣発作	0				0				0				1	(2.0)	1	2
皮膚および皮下組織障害	4	(8.2)	4	8	5	(10.4)	5	10	4	(8.5)	4	9	5	(10.0)	6	11
そう痒症	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
汗疹	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
接触皮膚炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
蕁麻疹	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	2	4
過角化	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
乾癬	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
湿疹	1	(2.0)	1	2	0				0				1	(2.0)	1	2
糖尿病性足病変	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
白斑	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
発疹	0				2	(4.2)	2	4	0				1	(2.0)	1	2
耳および迷路障害	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	3	(6.4)	3	7	1	(2.0)	1	2
回転性めまい	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	0			
メニエール病	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
耳痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
突発性難聴	0				0				0				1	(2.0)	1	2
代謝および栄養障害	6	(12.2)	6	11	8	(16.7)	8	17	3	(6.4)	3	7	2	(4.0)	2	4
食欲減退	2	(4.1)	2	4	8	(16.7)	8	17	3	(6.4)	3	7	0			
２型糖尿病	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
高トリグリセリド血症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
脂質異常症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
脱水	0				0				0				1	(2.0)	1	2
低血糖	2	(4.1)	2	4	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝胆道系障害	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	3	7	0			
肝嚢胞	0				0				2	(4.3)	2	5	0			
脂肪肝	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
胆道仙痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(8.2)	4	8	1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	3	(6.0)	4	7
口腔咽頭痛	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
上気道の炎症	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
咳嗽	1	(2.0)	1	2	0				0				2	(4.0)	2	4
息詰まり	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
発声障害	0				0				0				1	(2.0)	1	2
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
喀血	1	(2.0)	1	2	0				0				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	(4.1)	2	4	0				2	(4.3)	2	5	0			
肝臓血管腫	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
皮膚乳頭腫	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
骨の良性新生物	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
大腸腺腫	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.1)	2	4	3	(6.3)	3	6	1	(2.1)	1	2	4	(8.0)	4	7
倦怠感	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
異物感	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
血管ステント狭窄	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腎疾患による浮腫	0				0				0				1	(2.0)	1	2
発熱	0				0				0				2	(4.0)	2	4
浮腫	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
無力症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
外科および内科処置	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
脊椎手術	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
血管障害	0				4	(8.3)	4	8	0				2	(4.0)	2	4

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
起立性低血圧	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
高血圧	0				1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	2	4
動脈硬化症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
心臓障害	2	(4.1)	2	4	2	(4.2)	3	6	0				2	(4.0)	2	4
狭心症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
心室性期外収縮	0				0				0				1	(2.0)	1	2
心不全	0				0				0				1	(2.0)	1	2
第二度房室ブロック	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
頻脈	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
不安定狭心症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
慢性心不全	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腎および尿路障害	0				5	(10.4)	5	10	0				3	(6.0)	3	6
緊張性膀胱	0				0				0				1	(2.0)	1	2
腎嚢胞	0				0				0				1	(2.0)	1	2
尿管結石症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
尿道結石	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
排尿困難	0				0				0				1	(2.0)	1	2
頻尿	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
夜間頻尿	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
膀胱痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
精神障害	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
不安障害	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
不眠症	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.3-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				48				47				50			
Exposure time (years)	53				48				44				54			
Events	7	(14.3)	8	15	5	(10.4)	5	10	0				6	(12.0)	6	11
外科および内科処置	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
脊椎手術	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
感染症および寄生虫症	0				1	(2.1)	1	2	0				3	(6.0)	3	6
よう	0				0				0				1	(2.0)	1	2
ウイルス性胃腸炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
腎盂腎炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
肺炎球菌性肺炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
眼障害	2	(4.1)	2	4	0				0				0			
白内障	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
緑内障	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
血管障害	0				2	(4.2)	2	4	0				0			
起立性低血圧	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
傷害、中毒および処置合併症	3	(6.1)	3	6	0				0				1	(2.0)	1	2
関節脱臼	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
硬膜下血腫	0				0				0				1	(2.0)	1	2
鎖骨骨折	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
上腕骨骨折	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
心臓障害	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
心不全	0				0				0				1	(2.0)	1	2
不安定狭心症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
慢性心不全	0				1	(2.1)	1	2	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
神経系障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2
脳梗塞	0			0			0			1 (2.0)	1	2
皮膚および皮下組織障害	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
糖尿病性足病変	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
臨床検査	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
脊髄造影	1 (2.0)	1	2	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.3-3 投与の中止に至った有害事象の一覧（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			48			47			50		
Exposure time (years)	53			48			44			54		
Events	1 (2.0)	2	4	4 (8.3)	12	25	8 (17.0)	14	32	1 (2.0)	1	2
胃腸障害	1 (2.0)	2	4	3 (6.3)	8	17	6 (12.8)	8	18	0		
悪心	1 (2.0)	1	2	2 (4.2)	2	4	4 (8.5)	4	9	0		
嘔吐	0			0			2 (4.3)	2	5	0		
上腹部痛	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
腹部不快感	0			2 (4.2)	2	4	1 (2.1)	1	2	0		
下痢	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
軟便	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
腹部膨満	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
便秘	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
臨床検査	0			1 (2.1)	1	2	2 (4.3)	3	7	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
体重減少	0			1 (2.1)	1	2	1 (2.1)	1	2	0		
眼障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
増殖性網膜症	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
耳および迷路障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
回転性めまい	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
神経系障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
浮動性めまい	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
心臓障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2
心不全	0			0			0			1 (2.0)	1	2
腎および尿路障害	0			1 (2.1)	1	2	0			0		

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; seq.: sequelae.
MedDRA version 20.1

Adverse events leading to premature trial product discontinuation by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
尿管結石症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
代謝および栄養障害	0				2	(4.2)	2	4	0				0			
食欲減退	0				2	(4.2)	2	4	0				0			

'Relationship to trial product': as judged by the investigator; N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; seq.: sequelae.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.3-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				48				47				50			
Exposure time (years)	53				48				44				54			
Events	14	(28.6)	24	45	30	(62.5)	59	123	24	(51.1)	56	126	15	(30.0)	26	48
胃腸障害	12	(24.5)	15	28	24	(50.0)	45	93	20	(42.6)	38	86	12	(24.0)	18	33
悪心	5	(10.2)	6	11	8	(16.7)	9	19	9	(19.1)	10	23	2	(4.0)	3	6
下痢	1	(2.0)	1	2	4	(8.3)	4	8	5	(10.6)	5	11	3	(6.0)	5	9
上腹部痛	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	3	6	5	(10.6)	5	11	0			
嘔吐	0				3	(6.3)	5	10	5	(10.6)	11	25	1	(2.0)	1	2
便秘	3	(6.1)	3	6	9	(18.8)	9	19	3	(6.4)	3	7	4	(8.0)	4	7
腹部不快感	2	(4.1)	2	4	6	(12.5)	7	15	2	(4.3)	2	5	1	(2.0)	1	2
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
腹部膨満	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	3	6	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
胃炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
逆流性胃炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
鼓腸	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
消化不良	0				0				0				1	(2.0)	1	2
軟便	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
排便困難	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腹痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
慢性胃炎	0				2	(4.2)	2	4	0				0			
臨床検査	0				2	(4.2)	2	4	6	(12.8)	8	18	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				0				2	(4.3)	2	5	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				2	(4.3)	2	5	0			
血中ブドウ糖減少	0				0				2	(4.3)	2	5	0			
体重減少	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	0			
血中カルシトニン増加	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
代謝および栄養障害	3	(6.1)	3	6	8	(16.7)	8	17	3	(6.4)	3	7	1	(2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
食欲減退	1 (2.0)	1	2	8 (16.7)	8	17	3 (6.4)	3	7	0		
脱水	0			0			0			1 (2.0)	1	2
低血糖	2 (4.1)	2	4	0			0			0		
眼障害	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	1	2	2 (4.3)	2	5	2 (4.0)	2	4
糖尿病網膜症	2 (4.1)	2	4	1 (2.1)	1	2	2 (4.3)	2	5	2 (4.0)	2	4
神経系障害	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.3)	2	5	0		
浮動性めまい	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
味覚異常	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
頚髄神経根障害	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
背部痛	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
耳および迷路障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
回転性めまい	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
そう痒症	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0)	1	2	2 (4.2)	2	4	0			1 (2.0)	1	2
異物感	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
倦怠感	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
発熱	0			0			0			1 (2.0)	1	2
無力症	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
血管障害	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
高血圧	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2
咳嗽	0			0			0			1 (2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
硬膜下血腫	0				0				0				1	(2.0)	1	2
心臓障害	2	(4.1)	2	4	0				0				1	(2.0)	1	2
心不全	0				0				0				1	(2.0)	1	2
頻脈	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
不安定狭心症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
精神障害	0				0				0				1	(2.0)	1	2
不眠症	0				0				0				1	(2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.3-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				48				47				50			
Exposure time (years)	53				48				44				54			
Events	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.0)	2	4
神経系障害	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
糖尿病性ニューロパチー	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.0)	1	2	0				0				1	(2.0)	1	2
関節脱臼	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
硬膜下血腫	0				0				0				1	(2.0)	1	2
心臓障害	0				0				0				1	(2.0)	1	2
心不全	0				0				0				1	(2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.3-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				48				47				50			
Exposure time (years)	53				48				44				54			
Events	9	(18.4)	16	30	9	(18.8)	13	27	7	(14.9)	16	36	8	(16.0)	8	15
胃腸障害	1	(2.0)	2	4	3	(6.3)	5	10	4	(8.5)	10	23	1	(2.0)	1	2
悪心	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	2	(4.3)	2	5	0			
嘔吐	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	3	7	0			
胃炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
下痢	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
口内乾燥	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
上腹部痛	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
逆流性胃炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
腸炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
軟便	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	2	(4.1)	2	4	1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	0			
関節周囲炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
背部痛	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	0			
関節痛	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
腱鞘炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
感染症および寄生虫症	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	3	(6.0)	3	6
インフルエンザ	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
よう	0				0				0				1	(2.0)	1	2
感染性腸炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
腎盂腎炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
体部白癬	0				0				0				1	(2.0)	1	2
肺炎球菌性肺炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
眼障害	3	(6.1)	4	8	0				1	(2.1)	1	2	0			
増殖性網膜症	0				0				1	(2.1)	1	2	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
虹彩炎	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
白内障	2 (4.1)	2	4	0			0			0		
緑内障	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
回転性めまい	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
神経系障害	1 (2.0)	1	2	0			1 (2.1)	1	2	2 (4.0)	2	4
浮動性めまい	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
視野欠損	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
脳梗塞	0			0			0			1 (2.0)	1	2
痙攣発作	0			0			0			1 (2.0)	1	2
外科および内科処置	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
脊椎手術	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
血管障害	0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
高血圧	0			0			0			1 (2.0)	1	2
末梢動脈閉塞性疾患	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.1)	3	6	1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
鎖骨骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
挫傷	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
上腕骨骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
創傷	0			0			0			1 (2.0)	1	2
腓骨骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
心臓障害	0			1 (2.1)	2	4	0			0		
狭心症	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
慢性心不全	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
腎および尿路障害	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
尿道結石	0			1 (2.1)	1	2	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				0			
湿疹	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
糖尿病性足病変	0				1	(2.1)	1	2	0				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	(2.0)	1	2	0				0				0			
骨の良性新生物	1	(2.0)	1	2	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.32.3-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（日本人集団）

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	49				48				47				50			
Exposure time (years)	53				48				44				54			
Events	39	(79.6)	128	241	44	(91.7)	168	349	37	(78.7)	133	299	42	(84.0)	144	268
胃腸障害	16	(32.7)	24	45	27	(56.3)	55	114	23	(48.9)	46	104	20	(40.0)	35	65
悪心	4	(8.2)	5	9	6	(12.5)	7	15	7	(14.9)	9	20	3	(6.0)	4	7
下痢	1	(2.0)	1	2	5	(10.4)	5	10	6	(12.8)	6	14	7	(14.0)	9	17
上腹部痛	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	4	(8.5)	4	9	1	(2.0)	1	2
便秘	4	(8.2)	4	8	10	(20.8)	10	21	4	(8.5)	4	9	4	(8.0)	5	9
嘔吐	2	(4.1)	2	4	2	(4.2)	4	8	4	(8.5)	9	20	2	(4.0)	3	6
腹部不快感	2	(4.1)	2	4	6	(12.5)	7	15	2	(4.3)	2	5	1	(2.0)	1	2
慢性胃炎	0				4	(8.3)	4	8	2	(4.3)	2	5	0			
齲歯	2	(4.1)	2	4	3	(6.3)	3	6	2	(4.3)	3	7	3	(6.0)	3	6
おくび	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
びらん性胃炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
胃食道逆流性疾患	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	0			
痔核	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
小腸炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
消化不良	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
腹部膨満	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	3	6	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
胃ポリープ	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
胃炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
胃潰瘍	0				0				0				1	(2.0)	1	2
鼓腸	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
口腔挫傷	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
口内炎	1	(2.0)	1	2	0				0				1	(2.0)	1	2
歯の脱落	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
歯周病	0				1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	2	4
大腸ポリープ	0				1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	2	4
腸憩室	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
軟便	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
排便困難	0				1	(2.1)	1	2	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腹痛	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	0				0			
裂孔ヘルニア	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
感染症および寄生虫症	23	(46.9)	47	89	22	(45.8)	38	79	17	(36.2)	31	70	27	(54.0)	43	80
上咽頭炎	18	(36.7)	31	58	13	(27.1)	22	46	12	(25.5)	22	50	19	(38.0)	25	46
上気道感染	0				1	(2.1)	2	4	2	(4.3)	2	5	1	(2.0)	2	4
インフルエンザ	2	(4.1)	2	4	2	(4.2)	2	4	1	(2.1)	1	2	4	(8.0)	4	7
ヘリコバクター性胃炎	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
咽頭炎	0				2	(4.2)	3	6	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
結膜炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
歯周炎	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
歯肉炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
爪の皮膚糸状菌症	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
ウイルス感染	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
ウイルス性胃腸炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
ウイルス性結膜炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
胃腸炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
化膿	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
感染性皮膚嚢腫	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
気管支炎	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				2	(4.0)	3	6
細菌性胃腸炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腎盂腎炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
足部白癬	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
帯状疱疹	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
中耳炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
尿路感染	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				0			
膿痂疹	0				0				0				1	(2.0)	1	2
肺炎	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
白癬感染	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
皮膚感染	0				0				0				1	(2.0)	1	2
鼻炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
副鼻腔炎	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
蜂巣炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
膀胱炎	2	(4.1)	3	6	0				0				1	(2.0)	2	4

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	10	(20.4)	10	19	12	(25.0)	15	31	8	(17.0)	11	25	10	(20.0)	13	24
糖尿病網膜症	5	(10.2)	5	9	2	(4.2)	2	4	4	(8.5)	4	9	3	(6.0)	3	6
白内障	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	4	(8.0)	4	7
ぶどう膜炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
黄斑症	0				2	(4.2)	2	4	1	(2.1)	1	2	0			
斜視	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
糖尿病性網膜浮腫	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	0			
霧視	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
アレルギー性角膜炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
アレルギー性結膜炎	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
黄斑線維症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
開放隅角緑内障	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
眼乾燥	0				4	(8.3)	4	8	0				1	(2.0)	1	2
眼瞼そう痒症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
眼瞼炎	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
結膜出血	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
後天性涙道狭窄	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
視神経乳頭陥凹	0				0				0				1	(2.0)	1	2
網膜出血	0				2	(4.2)	2	4	0				0			
網膜症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
網膜剥離	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
傷害、中毒および処置合併症	7	(14.3)	9	17	6	(12.5)	7	15	7	(14.9)	9	20	5	(10.0)	7	13
挫傷	1	(2.0)	1	2	0				4	(8.5)	4	9	1	(2.0)	1	2
筋断裂	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
節足動物咬傷	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
損傷	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
動物咬傷	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
熱傷	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
化学物質中毒	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
外傷後頚部症候群	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
関節脱臼	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
眼内異物	0				0				0				1	(2.0)	1	2
筋挫傷	0				1	(2.1)	1	2	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
擦過傷	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
手骨折	0			0			0			1 (2.0)	1	2
手首関節骨折	0			0			0			1 (2.0)	1	2
上肢骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
創傷	0			1 (2.1)	1	2	0			1 (2.0)	1	2
足骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
転倒	1 (2.0)	1	2	1 (2.1)	2	4	0			0		
肉離れ	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
熱射病	0			0			0			1 (2.0)	1	2
裂傷	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
肋骨骨折	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
靭帯捻挫	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
臨床検査	5 (10.2)	7	13	7 (14.6)	9	19	7 (14.9)	9	20	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.3)	2	5	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	2	0			2 (4.3)	2	5	0		
血中ブドウ糖減少	0			0			2 (4.3)	2	5	0		
体重減少	0			1 (2.1)	1	2	2 (4.3)	2	5	0		
血圧低下	0			0			1 (2.1)	1	2	0		
アミラーゼ増加	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
リパーゼ増加	1 (2.0)	2	4	2 (4.2)	3	6	0			0		
血圧上昇	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
血中カルシトニン増加	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
心電図ＳＴ－Ｔ部分下降	0			1 (2.1)	1	2	0			0		
脊髄造影	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
便潜血陽性	1 (2.0)	1	2	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	7 (14.3)	8	15	8 (16.7)	8	17	5 (10.6)	6	14	16 (32.0)	20	37
関節痛	0			2 (4.2)	2	4	1 (2.1)	1	2	4 (8.0)	5	9
狭窄性腱鞘炎	0			0			1 (2.1)	2	5	0		
筋骨格痛	0			0			1 (2.1)	1	2	2 (4.0)	2	4

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
四肢痛	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
背部痛	1	(2.0)	1	2	4	(8.3)	4	8	1	(2.1)	1	2	6	(12.0)	6	11
関節周囲炎	2	(4.1)	2	4	1	(2.1)	1	2	0				0			
筋痙縮	1	(2.0)	1	2	0				0				2	(4.0)	3	6
頚部痛	0				0				0				1	(2.0)	1	2
骨粗鬆症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
足底筋膜炎	0				0				0				1	(2.0)	1	2
弾発指	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
変形性関節症	1	(2.0)	1	2	0				0				1	(2.0)	1	2
変形性脊椎症	2	(4.1)	2	4	0				0				0			
腱鞘炎	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
神経系障害	3	(6.1)	3	6	7	(14.6)	8	17	4	(8.5)	4	9	2	(4.0)	3	6
浮動性めまい	0				0				3	(6.4)	3	7	1	(2.0)	1	2
味覚異常	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
頚髄神経根障害	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
頚動脈狭窄	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
頚動脈硬化症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
手根管症候群	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
体位性めまい	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
頭蓋内動脈瘤	0				0				0				1	(2.0)	1	2
頭痛	1	(2.0)	1	2	3	(6.3)	4	8	0				0			
脳梗塞	0				0				0				1	(2.0)	1	2
皮膚および皮下組織障害	3	(6.1)	3	6	4	(8.3)	4	8	4	(8.5)	4	9	5	(10.0)	6	11
そう痒症	0				0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
汗疹	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
接触皮膚炎	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
蕁麻疹	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	2	4
過角化	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
乾癬	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
湿疹	0				0				0				1	(2.0)	1	2
白斑	1	(2.0)	1	2	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
発疹	0				2	(4.2)	2	4	0				1	(2.0)	1	2
代謝および栄養障害	6	(12.2)	6	11	8	(16.7)	8	17	3	(6.4)	3	7	2	(4.0)	2	4
食欲減退	2	(4.1)	2	4	8	(16.7)	8	17	3	(6.4)	3	7	0			
２型糖尿病	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
高トリグリセリド血症	0				0				0				1	(2.0)	1	2
脂質異常症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
脱水	0				0				0				1	(2.0)	1	2
低血糖	2	(4.1)	2	4	0				0				0			
肝胆道系障害	0				1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	3	7	0			
肝嚢胞	0				0				2	(4.3)	2	5	0			
脂肪肝	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
胆道仙痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(8.2)	4	8	1	(2.1)	1	2	2	(4.3)	2	5	3	(6.0)	4	7
口腔咽頭痛	1	(2.0)	1	2	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
上気道の炎症	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
咳嗽	1	(2.0)	1	2	0				0				2	(4.0)	2	4
息詰まり	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
発声障害	0				0				0				1	(2.0)	1	2
慢性閉塞性肺疾患	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
喀血	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
耳および迷路障害	1	(2.0)	1	2	2	(4.2)	2	4	2	(4.3)	2	5	1	(2.0)	1	2
メニエール病	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
回転性めまい	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	0			
耳痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
突発性難聴	0				0				0				1	(2.0)	1	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）	1	(2.0)	1	2	0				2	(4.3)	2	5	0			
肝臓血管腫	0				0				1	(2.1)	1	2	0			
皮膚乳頭腫	0				0				1	(2.1)	1	2	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set - Japanese subjects P8 4280

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
大腸腺腫	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.1)	2	4	3	(6.3)	3	6	1	(2.1)	1	2	4	(8.0)	4	7
倦怠感	0				1	(2.1)	1	2	1	(2.1)	1	2	1	(2.0)	1	2
異物感	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
血管ステント狭窄	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
腎疾患による浮腫	0				0				0				1	(2.0)	1	2
発熱	0				0				0				2	(4.0)	2	4
浮腫	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
無力症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
血管障害	0				3	(6.3)	3	6	0				1	(2.0)	1	2
起立性低血圧	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
高血圧	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
動脈硬化症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
心臓障害	2	(4.1)	2	4	1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
心室性期外収縮	0				0				0				1	(2.0)	1	2
第二度房室ブロック	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
頻脈	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
不安定狭心症	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
腎および尿路障害	0				4	(8.3)	4	8	0				3	(6.0)	3	6
緊張性膀胱	0				0				0				1	(2.0)	1	2
腎嚢胞	0				0				0				1	(2.0)	1	2
尿管結石症	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
排尿困難	0				0				0				1	(2.0)	1	2
頻尿	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
夜間頻尿	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
膀胱痛	0				1	(2.1)	1	2	0				0			
精神障害	1	(2.0)	1	2	1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2
不安障害	1	(2.0)	1	2	0				0				0			
不眠症	0				1	(2.1)	1	2	0				1	(2.0)	1	2

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.33.1. NN9924-4282

2.7.6.33.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID：NN9924-4282	
clinicaltrials.gov identifier： NCT03015220	UTN：U1111-1181-4133 Japanese registration number：JapicCTI-173485
治験の標題： PIONEER 10 – Japan OAD combination 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、経口セマグルチドの経口糖尿病薬単剤との併用療法時の安全性及び有効性の検討（デュラグルチド対照）	
治験責任医師名： 本試験では、36 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は日本国内の 36 施設で実施され、全 36 施設で被験者の無作為割り付けが実施された。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2017 年 1 月 10 日 終了日（主要）：2018 年 7 月 12 日 終了日（国際）：2018 年 7 月 12 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 8 月 9 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2019 年 1 月 17 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人の成人 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検試験であり、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」及び第 2 相試験終了後相談における独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言に従い、日本人におけるセマグルチドの安全性及び有効性を評価するようにデザインされた。	

目的：

主要目的：

- 日本人2型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、α-GI又はSGLT-2阻害薬）*併用下で、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与の安全性及び忍容性をデュラグルチド0.75 mgの週1回皮下投与と比較検討する。

副次的目的：

- 日本人2型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、α-GI又はSGLT-2阻害薬）併用下で、3用量（3、7、14 mg）の経口セマグルチドの1日1回投与の血糖コントロール及び体重に対する効果をデュラグルチド0.75 mgの週1回皮下投与と比較検討する。

*SU：スルホニルウレア薬、TZD：チアゾリジン薬、α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT-2阻害薬：ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬

Estimand

事前に規定した2つのestimand（治療方針estimand及び仮想estimand）について、有効性に関連するエンドポイントを評価した。これらのestimandは、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各estimandの目的を以下に示す。

有効性の各エンドポイントについて、主要estimand（治療方針estimand）及び副次的estimand（仮想estimand）を治験実施計画書で定義した。

主要estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む治療効果（経口セマグルチド3、7、14 mg vs.デュラグルチド0.75 mg）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。このestimandは、経口セマグルチドの集団レベルでの治療効果の推定を目的としている。

副次的estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド3、7、14 mg vs.デュラグルチド0.75 mg）を評価する（on-treatmentの原則）。この仮想estimandは、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者にあてはまるシナリオの一つを反映している。

治験方法：

本試験は、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、1ヵ国（日本）試験であり、52週間の投与期間（8週間の用量漸増期間を含む）及び5週間の事後調査期間で構成される。経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人の成人2型糖尿病患者を、基礎治療の経口糖尿病薬に対する上乗せ（add-on）治療としての経口セマグルチド3 mgの1日1回投与、経口セマグルチド7 mgの1日1回投与、経口セマグルチド14 mgの1日1回投与、又はデュラグルチド0.75 mgの週1回皮下投与のいずれかに2:2:2:1の割合で無作為に割り付けるように計画された。

基礎治療の経口糖尿病薬は、SU、グリニド、TZD、α-GI、SGLT-2阻害薬のいずれかの単剤とした。本試験では、被験者を基礎治療の経口糖尿病薬の種類により層別化するように計画された〔SU単剤の層：147例、SU以外の経口糖尿病薬（グルニド、TZD、α-GI及びSGLT-2阻害薬）単剤の各層：77例〕。3用量の経口セマグルチドの割り付けは盲検化した。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の30分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を1日1回服用するように指導された。

計画及び解析された被験者数：

計455例が無作為割り付けされるように計画された。492例がスクリーニングを受け、458例が無作為割り付けされた。全体として、無作為割り付けされた被験者の97.8%が試験を完了した。

表 1：被験者の内訳

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Dula 0.75 mg N (%)	Total N (%)
Screened					492
Screening failures					34 (6.9)
Randomised	131	132	130	65	458
Exposed	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Analysis sets					
Full analysis set	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Safety analysis set	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Treatment completers [1]	124 (94.7)	123 (93.2)	115 (88.5)	61 (93.8)	423 (92.4)
Without rescue medication	103 (78.6)	115 (87.1)	114 (87.7)	56 (86.2)	388 (84.7)
With rescue medication	21 (16.0)	8 (6.1)	1 (0.8)	5 (7.7)	35 (7.6)
Premature trial product discont.	7 (5.3)	9 (6.8)	15 (11.5)	4 (6.2)	35 (7.6)
- primary reason					
Adverse event(s)	5 (3.8)	8 (6.1)	8 (6.2)	2 (3.1)	23 (5.0)
Subject withdrawal from trial	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.5)	5 (1.1)
Other	1 (0.8)	0	5 (3.8)	1 (1.5)	7 (1.5)
Trial completers [2]	128 (97.7)	130 (98.5)	127 (97.7)	63 (96.9)	448 (97.8)
Completed treatment	124 (94.7)	123 (93.2)	115 (88.5)	61 (93.8)	423 (92.4)
Discontinued trial product	4 (3.1)	7 (5.3)	12 (9.2)	2 (3.1)	25 (5.5)
Withdrawal from trial	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (3.1)	10 (2.2)
- primary reason					
Withdrawal by subject	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (3.1)	9 (2.0)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product; N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects; disconti.: discontinuation.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 20 歳以上の日本人の男性又は女性。スクリーニングの 60 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.0%以上、10.5%以下（53 mmol/mol 以上、91 mmol/mol 以下）。スクリーニングの 60 日以上前から、日本における承認用法・用量に従って経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、α-GI 又は SGLT-2 阻害薬のいずれか）による治療を受けており、その 1 日用量が一定である。

主な除外基準：治験薬あるいは関連製剤に対して過敏症を有する、又はその疑いがある被験者。過去に本治験に参加したことがある被験者。参加とは、文書による同意取得と定義する。妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法を行わない女性被験者。適切な避妊法とは、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を指す。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。ス

クリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作（TIA）により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。ALT が基準範囲上限（UNL）の 2.5 倍超の被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬又は週 1 回投与の DPP-4 阻害薬の投与を受けた被験者。スクリーニング前 90 日の間に、TZD の投与を受けた被験者（スクリーニング時に基礎治療薬として TZD 以外の経口糖尿病薬単剤で治療中の被験者のみ）。スクリーニング前 60 日の間に、基礎治療の経口糖尿病薬（SU、グリニド、TZD、α-GI 又は SGLT-2 阻害薬）に加え、糖尿病又は肥満に対するその他の治療薬の投与を受けた被験者〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は可とする〕。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者（無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する）。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。糖尿病ケトアシドーシスの既往歴を有する被験者。 **主な中止・脱落基準**：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設閉鎖、死亡。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7、14 mg）は、錠剤ごとに SNAC300 mg を含有している。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。 経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：3 mg：F2RC045（2018 年 12 月 1 日）及び F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、7 mg：F2RC046（2018 年 12 月 5 日）及び F2RC016（2018 年 2 月 26 日）、14 mg：F2RC047（2018 年 12 月 7 日）及び F2RC024（2018 年 7 月 1 日）。
投与期間： 52 週間
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： デュラグルチド（トルリシティ®）は承認用法・用量に従って投与することとした。デュラグルチド 0.75 mg は週 1 回、同一曜日に食事に関係なく皮下投与した。 ロット番号（有効期限）：C613593（2018 年 1 月 31 日）、C688834（2018 年 6 月 30 日）、C762451（2018 年 12 月 31 日）
評価基準：有効性（副次的目的） **主要な有効性の補足的セカンダリーエンドポイント**：HbA1c 及び体重のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量 **その他の有効性の補足的セカンダリーエンドポイント**：血糖コントロール〔空腹時血糖値、7 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）、食後血糖増加量（すべての食事に基づく）、HbA1c の目標値及び複合エンドポイントの達成、追加の糖尿病薬を開始するまでの時間〕及び体重〔体重（%）、BMI、ウエスト周囲径、体重減少率 5%以上の達成、体重減少率 10%以上の達成〕に関連するエンドポイント、空腹時脂質、患者報告アウトカム。
評価基準：安全性（主要目的） **プライマリーエンドポイント**：治験薬投与下で発現した有害事象の件数〔約 57 週間（52 週間の投与期間＋5 週間±3 日間の事後調査期間）での評価〕 **安全性の補足的セカンダリーエンドポイント**：重大な又は血糖値確定症候性低血糖の件数、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ）、抗セマグルチド抗体、心電図、身体所見及び眼の検査項目

統計手法：
ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。
最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。FAS の被験者は「as randomised」の評価に寄与する。
安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。SAS の被験者は治療中の期間の大部分で投与を受けた治験薬に基づく評価に寄与する。これを「as treated」の評価に寄与するとみなす。

有効性及び安全性の評価に関して、3 つの観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間**：レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。
- **On-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。
- **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後の期間を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。

有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした on-treatment 観察期間及びレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間の外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出
本試験の被験者数は、厚生労働省の「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」に準じて設定した。
計 455 例が経口セマグルチド 3 mg 群、7 mg 群、14 mg 群又はデュラグルチド 0.75 mg 群のいずれかに 2:2:2:1 の割合で無作為に割り付けられるように計画された。無作為割り付けでは、スクリーニング時の基礎治療の経口糖尿病薬（SU、グリニド、TZD、α-GI、SGLT-2 阻害薬）により層別化し、追加要件として SU の投与を受けていた被験者が 147 例、その他 4 種類の経口糖尿病薬の投与を受けていた被験者が各 77 例となるようにした。投与後 52 週において治験薬を中止又は治験への参加を中止する被験者の割合は最大で 20%と予測された。したがって、経口セマグルチド（3、7、14 mg）と SU を併用する完了例は少なくとも 100 例、その他の経口糖尿病薬（グリニド、TZD、α-GI 又は SGLT-2 阻害薬）を併用する完了例は各 50 例と予測された。

エンドポイント及び統計解析
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治験薬投与下で発現した有害事象の件数（投与後約 57 週間での評価）とした。治験薬投与下で発現した有害事象とは、on-treatment 観察期間に発現した有害事象と定義する。治験薬投与下で発現した有害事象は、on-treatment 観察期間において、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者数、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者の割合、事象発現件数及び観察期間の 100 人・年あたりの事象発現件数で要約した。In-trial 観察期間について、有害事象の補足的な要約表を作成した。
主要な有効性の補足的セカンダリーエンドポイント（HBA1c 及び体重のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量）：このエンドポイントは、治療方針 estimand について、FAS に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルに基づいた。さらに、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータ

に基づき解析した。副次的 estimand の主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づいた。

全般的に、**有効性の補足的セカンダリーエンドポイント**は、各 estimand について解析された。連続値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手法で解析し、2 値のエンドポイントはロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡、抗体及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。これらのエンドポイントには要約統計量を用いた。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった（表 2）。

表 2：被験者背景及びベースライン特性－最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg N (%)	Oral sema 7 mg N (%)	Oral sema 14 mg N (%)	Dula 0.75 mg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	131	132	130	65	458
Age group (years)					
N	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
18 <= to < 65	87 (66.4)	91 (68.9)	96 (73.8)	47 (72.3)	321 (70.1)
65 <= to < 75	41 (31.3)	34 (25.8)	26 (20.0)	12 (18.5)	113 (24.7)
75 <= to < 85	3 (2.3)	7 (5.3)	8 (6.2)	6 (9.2)	24 (5.2)
85 <=	0	0	0	0	0
Sex					
N	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Female	31 (23.7)	42 (31.8)	30 (23.1)	14 (21.5)	117 (25.5)
Male	100 (76.3)	90 (68.2)	100 (76.9)	51 (78.5)	341 (74.5)
Race					
N	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Asian	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m^2)					
N	131 (100)	132 (100)	130 (100)	65 (100)	458 (100)
Normal (90 <=)	95 (72.5)	93 (70.5)	94 (72.3)	50 (76.9)	332 (72.5)
Mild RI (60 <= to < 90)	36 (27.5)	37 (28.0)	35 (26.9)	14 (21.5)	122 (26.6)
Moderate RI (30 <= to < 60)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.5)	4 (0.9)
Severe RI (15 <= to < 30)	0	0	0	0	0
End-stage renal disease (< 15)	0	0	0	0	0

	Oral sema 3 mg Mean (SD)	Oral sema 7 mg Mean (SD)	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Dula 0.75 mg Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age (years) Mean (SD)	59 (10)	58 (11)	57 (10)	61 (9)	58 (10)
Body weight (kg)	71.5 (16.0)	72.7 (16.4)	72.6 (15.2)	71.2 (14.3)	72.1 (15.6)
BMI(kg/m^2)	25.8 (4.5)	26.8 (5.0)	26.3 (5.2)	26.0 (4.0)	26.2 (4.8)
HbA_{1c} (%)	8.2 (0.9)	8.3 (0.9)	8.4 (1.0)	8.4 (0.9)	8.3 (0.9)
HbA_{1c} (mmol/mol)	67 (10)	68 (10)	69 (11)	68 (10)	68 (10)
FPG (mmol/L)	8.99 (1.89)	9.17 (2.03)	9.35 (2.09)	9.50 (2.07)	9.22 (2.02)
FPG (mg/dL)	161.9 (34.0)	165.3 (36.7)	168.5 (37.6)	171.1 (37.3)	166.1 (36.3)
Duration of diabetes (years)	9.4 (6.3)	9.3 (6.3)	9.1 (6.4)	9.9 (6.3)	9.4 (6.3)

Abbreviations: N: number of subject; %: proportion of subjects; BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycosylated haemoglobin; RI: renal impairment; SD: standard deviation; sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide.

有効性の結果：
本試験では、治療効果の異なる側面に対応するために事前に規定した 2 つの estimand について、デュラグルチド 0.75 mg に対する経口セマグルチド（3、7 及び 14 mg）の有効性を推定した。以下に示す治療方針 estimand の結果は、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む、デュラグルチド 0.75 mg に対する経口セマグルチドの治療効果を反映している（ITT の原則）。仮想 estimand の結果は、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、レスキュー治療薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果を反映している。

血糖コントロール（副次的目的）
血糖コントロールに関する結果の要約を表 3 に示す。
HbA1c のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量（主要な補足的セカンダリーエンドポイント）：
経口セマグルチド 14 mg 群では、26 週及び 52 週のいずれにおいてもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して HbA1c の低下量が統計的に有意に大きかった。経口セマグルチド 3 mg 群では 26 週及び 52 週のいずれにおいてもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して HbA1c の低下量が統計的に有意に小さかった。経口セマグルチド 7 mg 群ではデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して HbA1c に統計的に有意な変化は認められなかった。結果は治療方針 estimand 及び仮想 estimand で同様であった。

血糖コントロールに関連するその他の有効性エンドポイント
HbA1c の治療目標値：ADA の目標値（HbA1c 7.0%未満）及び AACE の目標値（HbA1c 6.5%以下）を達成するオッズは、26 週及び 52 週のいずれにおいても、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高く、経口セマグルチド 3 mg 群で統計的に有意に低かった。

複合エンドポイント：
HbA1c が 7.0%未満で、低血糖がなくかつ体重増加がみられない：この目標を達成するオッズは、26 週にはデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 m 群で統計的に有意に高く、52 週にはデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
HbA1c の 1%以上の低下かつ体重減少率が 3%以上：この目標を達成するオッズは、26 週及び 52 週のいずれにおいても、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に高かった。

空腹時血糖値、7 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均及び食後血糖増加量の平均
- 26 週においてデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計的有意差が認められた：
  - 経口セマグルチド 14 mg 群では糖代謝〔空腹時血糖値、7 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）、食後血糖増加量〕の改善が大きかった。
  - 経口セマグルチド 7 mg 群では食後血糖増加量の平均の改善が大きかった。
  - 経口セマグルチド 3 mg 群では空腹時血糖値の改善は小さかった。
- 52 週においてデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計的有意差が認められた：
  - 経口セマグルチド 14 mg 群では 7 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均の改善が大きかった。

追加の糖尿病薬及びレスキュー治療薬を開始するまでの時間：追加の糖尿病薬を開始するまでの時間には、経口セマグルチドの各群とデュラグルチド 0.75 mg 群との間に統計的有意差は認められなかった。レスキュー治療薬を開始するまでの時間は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に長かった。

表 3：血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
Number of subjects	131	132	130	65
HbA1c (%)- secondary endpoint				
Baseline (mean, (SD)) [1]	8.2 (0.9)	8.3 (0.9)	8.4 (1.0)	8.4 (0.9)
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 26 (%-points)	-1.1	-1.7	-2.0	-1.5
ETD vs dula (%-points [95% CI])	0.4[0.1 ; 0.7]	-0.1[-0.4 ; 0.1]	-0.4[-0.7 ; -0.2]	
p-value:	0.0026	0.2710	0.0006	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 26 (%-points)	-1.1	-1.7	-2.0	-1.6
ETD vs dula (%-points [95% CI])	0.5[0.3 ; 0.7]	-0.1[-0.3 ; 0.1]	-0.4 [-0.6 ; -0.2]	
p-value:	<0.0001	0.4605	0.0007	
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 52 (%-points)	-0.9	-1.4	-1.7	-1.4
ETD vs dula (%-points [95% CI])	0.5[0.2 ; 0.8]	-0.1[-0.3 ; 0.2]	-0.3[-0.6 ; -0.1]	
p-value:	0.0005	0.6580	0.0170	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 52 (%-points)	-0.7	-1.4	-1.8	-1.3
ETD vs dula (%-points [95% CI])	0.6[0.3 ; 0.9]	-0.1[-0.4 ; 0.2]	-0.5[-0.8 ; -0.2]	
p-value:	<0.0001	0.4538	0.0007	

Other glycaemic endpoints-treatment policy estimand-week 52

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
HbA1c <7%[1]				
Subjects(%)	34.1	59.7	70.9	50.8
Odds ratio vs dula [95% CI][2]	0.41[0.21;0.80]	1.51[0.78;2.92]	3.07[1.53;6.16]	
P-value	0.0091	0.2261	0.0016	
HbA1c <6.5%[1]				
Subjects(%)	17.5	38.8	54.3	36.5
Odds ratio vs dula [95% CI][2]	0.31[0.15 ;0.65]	1.11[0.57 ;2.15]	2.48[1.27 ;4.86]	
P-value	0.0019	0.7640	0.0081	
HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and no body weight gain [1]				
Subjects(%)	18.3	41.1	55.9	25.4
Odds ratio vs dula [95% CI][2]	0.57[0.26;1.22]	2.27[1.11;4.62]	4.75[2.31;9.78]	
P-value	0.1482	0.0238	<0.0001	
HbA1c reduction ≥1%-point and body weight loss ≥3% [1]				
Subjects(%)	8.7	24.8	33.1	11.1
Odds ratio vs dula [95% [2]	0.74[0.27 ;2.04]	2.72[1.12;6.62]	4.16[1.73;9.99]	
P-value	0.5662	0.0273	0.0014	
FPG (mmol/L)				
Baseline (mean, (SD)) [1]	8.99 (1.89)	9.17 (2.03)	9.35 (2.09)	9.50 (2.07)
Change at week 52 (mmol/L [2])	-1.11	-1.97	-2.02	-1.65
ETD (mmol/L [95% CI])	0.54[-0.01;1.09]	-0.32[-0.86;0.22]	-0.37[-0.92;0.17]	
p-value	0.0555	0.2477	0.1827	
SMPG-mean 7-point profile (mmol/L)				
Baseline (mean,(SD))[1]	10.8 (2.2)	10.7 (2.0)	11.2 (2.7)	11.3 (2.7)
Change at week 52 (mmol/L [2])	-1.8	-2.6	-3.1	-2.4
ETD vs dula (mmol/L [95% CI])	0.6[-0.0;1.2]	-0.2[-0.8;0.4]	-0.7[-1.3; -0.1]	
p-value	0.0507	0.4305	0.0231	

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
SMPG - mean postprandial increment over all meals				
Baseline (mean, (SD)) [1]	4.0 (2.2)	3.4 (2.0)	3.8 (2.1)	3.8 (2.1)
Change at week 52 (mmol/L [2])	-0.5	-1.1	-0.9	-0.6
ETD vs dula (mmol/L [95% CI])	0.1[-0.4;0.6]	-0.5[-1.0;0.0]	-0.3[-0.9;0.2]	
p-value	0.7009	0.0559	0.1973	
Additional anti-diabetic medication-treatment policy estimand				
Subjects initiating treatment N(%)[1]	24(18.3)	13(9.8)	8(6.2)	8(12.3)
Time to initiation vs dula				
HR, [95% CI] [2]	1.50[0.70;3.20]	0.80[0.35;1.83]	0.55[0.23;1.33]	
p-value	0.2963	0.5997	0.1871	
Rescue medication-hypothetical estimand				
Subjects initiating rescue treatment				
N (%) [1]	22(16.8)	8(6.1)	2(1.5)	6(9.2)
Time to initiation vs dula				
HR, [95% CI] [2]	1.90[0.76;4.72]	0.60[0.21;1.72]	0.12[0.02;0.62]	
p-value	0.1672	0.3391	0.0110	

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or blood glucose-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio, ETD: estimated treatment difference, sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide 0.75 mg, SD: standard deviation, SMPG: self-measured plasma glucose, CI: confidence interval.

体重（副次的目的）

体重及び空腹時脂質に関する結果の要約をそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。

体重のベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量（主要な補足的セカンダリーエンドポイント）：体重のベースラインから 26 週及び 52 週までの減少量は、治療方針 estimand 及び仮想 estimand のいずれについてもデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で統計的に有意に大きかった。さらに、治療方針 estimand については、ベースラインから 52 週までの変化量に、デュラグルチド 0.75 mg 群と経口セマグルチド 3 mg 群との間で統計的有意差が認められた（26 週において有意差は認められなかった）。

体重に関連するその他の有効性エンドポイント

体重減少率 5%以上及び 10%以上：体重減少率 5%以上を達成するオッズは、26 週及び 52 週のいずれにおいても、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高く、26 週ではデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群で統計的に有意に高かった。26 週及び 52 週におけるの体重減少率 10%以上の達成については、このエンドポイントを達成した被験者が少なかったため統計解析を実施しなかった。

BMI、体重（%）及びウエスト周囲径：経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群では、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して BMI 及び体重（%）の平均がベースラインから 26 週及び 52 週までに統計的に有意に減少した。さらに、経口セマグルチド 3 mg 群では、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して BMI の平均がベースラインから 52 週までに統計的に有意に減少した。ウエスト周囲径の減少量の平均は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して、26 週及び 52 週のいずれにおいても経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きく、52 週では経口セマグルチド 7 mg 群で有意に大きかった。

表 4：体重に関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
Number of subjects	131	132	130	65
Body weight (kg) - secondary endpoint				
Baseline (mean, [SD]) [1]	71.5 (16.0)	72.7 (16.4)	72.6 (15.2)	71.2 (14.3)
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 26 (kg)	-0.2	-1.0	-2.2	0.3
ETD vs dula (kg [95% CI])	-0.5[-1.3;0.4]	-1.3[-2.2;-0.5]	-2.5[-3.3;-1.7]	
p-value:	0.2632	0.0023	<0.0001	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 26 (kg)	-0.1	-1.2	-2.3	0.3
ETD vs dula (kg [95% CI])	-0.4[-1.2;0.4]	-1.5[-2.3;-0.6]	-2.6[-3.5;-1.8]	
p-value:	0.3490	0.0005	<0.0001	
Treatment policy estimand [2]				
Change at week 52 (kg)	0.0	-0.9	-1.6	1.0
ETD vs dula (kg [95% CI])	-0.9 [-1.9;-0.0]	-1.9[-2.8;-0.9]	-2.6[-3.5;-1.6]	
p-value:	0.0476	<0.0001	<0.0001	
Hypothetical estimand [2]				
Change at week 52 (kg)	0.1	-1.0	-1.9	1.1
ETD vs dula (kg [95% CI])	-0.9[-1.9;0.1]	-2.1[-3.1;-1.1]	-3.0[-4.0;-2.0]	
p-value:	0.0686	<0.0001	<0.0001	

Other body weight related endpoints-treatment policy estimand-week 52

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
Body weight reduction ≥5%				
Subjects(%)	5.5	16.3	22.0	6.3
Odds ratio vs dula[95% CI] [2]	0.89[0.25;3.16]	2.94[0.96;9.01]	4.23[1.41;12.70]	
p-value:	0.8542	0.0589	0.0102	
Body weight reduction ≥10%				
Subjects (%) [1]	0	7.0	5.5	0
Body weight (% change)				
Change at week 52 (%) [2]	-0.0	-1.4	-2.3	1.2
ETD vs dula (kg/m2)[95% CI])	-1.3[-2.5;0.0]	-2.6[-3.9;-1.3]	-3.5[-4.8;-2.3]	
p-value:	0.0503	<0.0001	<0.0001	
Body mass index (kg/m2)				
Baseline (mean (SD)) [1]	25.8 (4.5)	26.8 (5.0)	26.3 (5.2)	26.0 (4.0)
Change at week 52 (kg/m2) [2]	-0.0	-0.3	-0.6	0.3
ETD vs dula(kg/m2) [95% CI])	-0.3[-0.7;-0.0]	-0.7[-1.0 ;-0.3]	-0.9[-1.3;-0.6]	
p-value:	0.0454	<0.0001	<0.0001	

Table continues on next page

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
Waist circumference (cm)				
Baseline (mean (SD) [1]	90.1 (11.5)	91.8 (11.1)	90.8 (10.7)	91.2 (10.1)
Change at week 52 (cm) [2]	-0.2	-0.8	-1.7	0.7
ETD vs dula(cm [95% CI])	-0.8[-2.0;0.3]	-1.4[-2.6;-0.3]	-2.3[-3.5;-1.2]	
p-value:	0.1666	0.0149	<0.0001	

[1]: observed values; [2]: estimated values; %: proportion of subjects, ETD: estimated treatment difference, sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide 0.75 mg, SD: standard deviation, CI: confidence interval.

空腹時脂質：26 週及び 52 週のいずれにおいても、空腹時脂質プロファイルには、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して統計的に有意な変化は認められなかった〔経口セマグルチド 3 mg 群の総コレステロール（26 週及び 52 週）及び LDL コレステロール（52 週）を除く〕。

表 5：空腹時血中脂質に関する結果—最大の解析対象集団

	Oral sema 3 mg	**Oral sema 7 mg**	**Oral sema 14 mg**	**Dula 0.75mg**
Other endpoints - treatment policy estimand				
Fasting blood lipids - week 52				
Total cholesterol (mmol/L)				
Geom. Mean (CV)[1]	5.12(16.2)	5.23(15.8)	5.14(15.3)	5.24(15.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.98	0.95	0.94	0.93
ETR vs dula [2]	1.06[1.02;1.10]	1.03[0.99;1.07]	1.02 [0.98 ; 1.05]	
p-value:	0.0041	0.1442	0.3986	
LDL-cholesterol (mmol/L)				
Geom. Mean (CV)[1]	2.97(25.4)	3.06(23.9)	3.05(23.1)	3.13(22.0)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.98	0.95	0.93	0.91
ETR vs dula [2]	1.07[1.01;1.13]	1.04[0.98;1.09]	1.01 [0.96 ; 1.07]	
p-value:	0.0219	0.1873	0.6468	
HDL-cholesterol (mmol/L)				
Geom. Mean (CV)[1]	1.33(26.2)	1.37(25.2)	1.34(22.1)	1.34(24.4)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.03	1.00	1.01	1.00
ETR vs dula [2]	1.03[0.99;1.07]	1.00[0.96;1.04]	1.01 [0.97 ; 1.05]	
p-value:	0.0895	0.9094	0.6269	
VLDL-cholesterol (mmol/L)				
Geom. Mean (CV)	0.65(55.3)	0.65(53.8)	0.64(43.7)	0.64(49.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.90	0.87	0.87	0.87
ETR vs dula [2]	1.03[0.93;1.14]	1.00[0.90;1.11]	1.00[0.90;1.10]	
p-value:	0.5550	0.9911	0.9386	
Triglycerides (mmol/L)				
Geom. Mean (CV)[1]	1.46(58.1)	1.46(57.9)	1.42(43.6)	1.42(50.1)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.89	0.87	0.87	0.87
ETR vs dula [2]	1.02[0.92;1.14]	1.00[0.90;1.11]	1.00[0.90;1.11]	
p-value:	0.7011	0.9623	0.9822	

[1]: observed values; [2]: estimated values. ETR: Estimated treatment ratio. sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide 0.75 mg, LDL: low-density lipoprotein, VLDL: very-low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, SD: standard deviation.

患者報告アウトカム：SF-36v2®（アキュート版）については、ほとんどの指標について群間に統計的有意差は認められなかった。DTR-QoL については、52 週に以下のスコアにおいて群間に統計的有意差が認められた（26 週において有意差は認められなかった）。

- 治療への不安と不満：両 estimand について経口セマグルチド 14 mg 群で良好であり、治療方針 estimand については経口セマグルチド 7 mg 群で良好であった。
- 治療満足度：両 estimand について経口セマグルチド 14 mg 群で良好であった。
- 総スコア：治療方針 estimand については経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で良好であり、仮想 estimand については経口セマグルチド 14 mg 群で良好であった。

安全性の結果：

この 52 週間の第 3a 相試験では、日本人 2 型糖尿病患者において、基礎治療の経口糖尿病薬（SU、グルニド、TZD、α-GI 及び SGLT-2 阻害薬）に追加した経口セマグルチド（3、7、14 mg）の 1 日 1 回投与の安全に問題は認められず、忍容性は良好であった。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

安全性の評価では、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象（心血管合併症、新生物、糖尿病網膜症等）については、in-trial 観察期間を用いた。

すべての有害事象

有害事象（規定した注目すべき安全性領域を含む）の要約を表 6 に示す。

- 治験薬投与下で発現した有害事象の単位時間あたりの発現件数は投与群間で同様であった：経口セマグルチド 3 mg 群：238 件／100 人・年、経口セマグルチド 7 mg：263 件／100 人・年、経口セマグルチド 14 mg 群：240 件／100 人・年、デュラグルチド 0.75 mg 群：269 件／100 人・年
- 有害事象の大部分は軽度であった。
- 重篤な有害事象を報告した被験者は、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチドの各群で多かったが、発現件数は少なく、特定の事象が多く報告されることはなかった。
- 本試験では死亡に至った有害事象は報告されなかった。
- 有害事象により治験薬の投与を早期に中止した被験者は、経口セマグルチド 3 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群と比較して経口セマグルチド 7 mg 群及び 14 mg 群で多かった。この差は、胃腸障害の有害事象（便秘、悪心及び下痢）により治験薬の投与を早期に中止した被験者が多かったことを反映していた。

注目すべき安全性領域の有害事象

評価した注目すべき安全性領域では、経口セマグルチドについて新たな安全性の懸念は認められなかった（表 6）：

- 胃腸障害の有害事象を報告した被験者は、他の群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。便秘が最も高頻度に認められ、経口セマグルチドの各群の 9.2～15.4%（9～15 件／100 人・年）、プラセボ群で 9.2%（9 件／100 人・年）で認められた。
- 腎障害、膵炎、乳酸アシドーシス、薬物乱用、誤使用又は治験薬を介した病原体感染の疑いに関連する有害事象は報告されなかった。
- 肝及び胆嚢関連障害、心血管系、新生物、血液量減少、免疫原性、過量投与又は投薬過誤に関する有害事象について、経口セマグルチドの投与による安全性の懸念は認められなかった。
- 糖尿病網膜症に関連する有害事象は 31 例で報告された。この事象を報告した被験者の割合は、経口セマグルチド 3 mg 群 6.9%、7 mg 群 9.1%、14 mg 群 5.4%、デュラグルチド 0.75 mg 群 4.6%であった。
- 稀な事象を報告した被験者の割合は全体的に低く、経口セマグルチド 14 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群では報告されなかった。稀な事象を症例ごとに詳細に検討した結果、安全性の懸念は認められなかった。

表 6：有害事象（注目すべき安全性領域を含む）—安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years) - OT	139				138				133				68			
Observation time (years) - IT	141				142				140				69			
Overview of adverse events																
Total number of events - OT	101	(77.1)	330	238	106	(80.3)	350	254	111	(85.4)	324	243	53	(81.5)	178	262
Serious adverse events - OT	9	(6.9)	11	8	4	(3.0)	5	4	7	(5.4)	8	6	1	(1.5)	2	3
Severe - OT	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
Probable related- OT [1]	16	(12.2)	17	12	16	(12.1)	24	17	23	(17.7)	28	21	13	(20.0)	19	28
Fatal – IT [4]	0				0				0				0			
Drug withdrawn - OT	4	(3.1)	5	4	8	(6.1)	11	8	8	(6.2)	10	8	2	(3.1)	2	3
Safety focus area																
Gastrointestinal disorders - OT	40	(30.5)	65	47	51	(38.6)	89	65	70	(53.8)	108	81	26	(40.0)	40	59
Renal disorders – OT	0				0				0				0			
Hypovolemia - OT	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
Hepatic disorders - OT	7	(5.3)	9	6	2	(1.5)	3	2	3	(2.3)	3	2	3	(4.6)	4	6
Gallbladder-related disorders - OT	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	2	1	0				1	(1.5)	1	1
Pancreatitis - OT	0				0				0				0			
Cardiovascular disorders - IT	7	(5.3)	19	13	4	(3.0)	4	3	4	(3.1)	4	3	2	(3.1)		
Neoplasms - IT	11	(8.4)	15	11	12	(9.1)	16	11	11	(8.5)	11	8	7	(10.8)	9	13
Malignant neoplasms - IT	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
Diabetic retinopathy [3] - IT	9	(6.9)	9	6	12	(9.1)	12	8	7	(5.4)	7	5	3	(4.6)	3	4
Lactic acidosis - OT	0				0				0				0			
Immunogenicity - OT	4	(3.1)	4	3	5	(3.8)	5	4	2	(1.5)	3	2	3	(4.6)	4	6
Rare events - IT	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
Overdose - OT	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
Medication errors - OT	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)		
Abuse and misuse – OT	0				0				0				0			
Susp. trans. of infect. agent – OT	0				0				0				0			

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events;
[3]: diabetic retinopathy and related complications; [4]: One fatal event is not listed in table as the subject had not been exposed to trial product. The subject had been randomised to treatment with oral semaglutide 7 mg;
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial;
sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide 0.75 mg; susp. trans. of infect. agent: suspected transfer of infectious agent.

低血糖

本試験では重大な低血糖及び夜間低血糖は報告されなかった。全体的にみると、ADA の定義による低血糖が認められた被験者は少なく、発現件数はデュラグルチド 0.75 mg 群よりも経口セマグルチド群（全用量）で多かった（表 7）。これらの低血糖の大部分は確定症候性及び無症候性低血糖であった。低血糖発現時にレスキュー治療薬又は追加の糖尿病薬を使用した被験者はいなかった。大部分の低血糖は SU を併用していた被験者に認められた。

表 7：低血糖—安全性解析対象集団（SAS）

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130			
Exposure time (years)	139				138				133			
Severe or BG-confirmed[1] symptomatic	**3**	**(2.3)**	**4**	**3**	**3**	**(2.3)**	**4**	**3**	**4**	**(3.1)**	**4**	**3**
									0			
ADA classification	**14**	**(10.7)**	**31**	**22**	**26**	**(19.7)**	**56**	**41**	**27**	**(20.8)**	**51**	**38**
Severe	0				0				0			
											0	

[1]: observed values; [2]: estimated values; BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value <3.1 mmol/L (56 mg/dL);
N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode; ADA: American Diabetes Association; BG: blood glucose; CI: confidence interval; E: number of episodes; R: episodes per 100 years of exposure; sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide.

臨床検査項目の評価

経口セマグルチドの投与によりアミラーゼ及びリパーゼが増加し、その増加は経口セマグルチド 7 mg 及び 14 mg 群で大きく、リパーゼについてはデュラグルチド 0.75 mg 群と比較において統計的有意差が認められた。ベースラインからの変化量の推定値は以下のとおりであった：

- アミラーゼ：経口セマグルチド 3 mg：3%、7 mg：10%、14 mg：11%、デュラグルチド 0.75 mg：7%
- リパーゼ：経口セマグルチド 3 mg：11%、7 mg：37%、14 mg：38%、デュラグルチド 0.75 mg：17%

その他の臨床検査項目（注目すべき安全性領域の一部として評価した eGFR、肝機能検査項目、カルシトニン及びクレアチンキナーゼを含む）に変化は認められなかった。

表 8：アミラーゼ及びリパーゼ—安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg	Oral sema 7 mg	Oral sema 14 mg	Dula 0.75 mg
Amylase (U/L)				
Baseline, geometric mean (CV)[1]	55 (34.8)	54 (35.2)	55 (37.6)	57 (31.2)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.03	1.10	1.11	1.07
Estimated treatment ratio at week 52 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Dula 0.75 mg	0.97 [0.91 ; 1.03]	p value: 0.2540		
Oral sema 7 mg - Dula 0.75 mg	1.03 [0.97 ; 1.09]	p value: 0.3382		
Oral sema 14 mg - Dula 0.75 mg	1.04 [0.98 ; 1.11]	p value: 0.1907		
Lipase (U/L)				
Baseline, geometric mean (CV)[1]	26 (52.2)	26 (56.2)	24 (47.5)	27 (66.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.11	1.37	1.38	1.17
Estimated treatment ratio at week 52 (95% CI)				
Oral sema 3 mg - Dula 0.75 mg	0.95 [0.84 ; 1.07]	p value: 0.3746		
Oral sema 7 mg - Dula 0.75 mg	1.16 [1.03 ; 1.31]	p value: 0.0144		
Oral sema 14 mg - Dula 0.75 mg	1.17 [1.04 ; 1.32]	p value: 0.0110		

[1]: observed values; [2] estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis. CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 1; sema: oral semaglutide; dula: dulaglutide 0.75 mg.

バイタルサイン

経口セマグルチドの投与により血圧がわずかに低下し（収縮期血圧：2 mmHg、拡張期血圧：1 mmHg）、脈拍数がやや増加した（2～4 拍/分）。これらの変化にはデュラグルチド 0.75 mg 群（収縮期血圧：2 mmHg 低下、脈拍数：2 拍/分増加、拡張期血圧は変化なし）との間で統計的有意差は認められなかった。心電図の結果については、経口セマグルチドの各群とデュラグルチド 0.75 mg 群との間に違いは認められなかった。

身体所見

身体所見が「異常、臨床的に問題あり」から「異常、臨床的に問題あり」へ変化した（ベースラインから 52 週まで）被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で差はみられなかった。

全体の結論：

本試験では、経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、TZD、α-GI 又は SGLT-2 阻害薬）で治療中の日本人 2 型糖尿病患者において、経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg の 52 週間の投与はデュラグルチド 0.75 mg と比較して安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。有害事象の件数は投与群間で同様であった。安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

HbA1c 及び体重について、デュラグルチド 0.75 mg と比較して、経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意な低下がみられた。経口セマグルチド 7 mg では、デュラグルチド 0.75 mg と比較して体重の統計的に有意な減少がみられた。経口セマグルチド 3 mg では、HbA1c の低下は、デュラグルチド 0.75 mg と比較して統計的に有意に小さかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.33.2 有害事象

表2.7.6.33.2-1 有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years)	139				138				133				68			
Events	101	(77.1)	330	238	106	(80.3)	350	254	111	(85.4)	324	243	53	(81.5)	178	262
胃腸障害	40	(30.5)	65	47	51	(38.6)	89	65	70	(53.8)	108	81	26	(40.0)	40	59
便秘	12	(9.2)	13	9	16	(12.1)	16	12	20	(15.4)	20	15	6	(9.2)	6	9
悪心	7	(5.3)	8	6	11	(8.3)	11	8	12	(9.2)	12	9	6	(9.2)	9	13
下痢	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	1	10	(7.7)	10	8	4	(6.2)	4	6
腹部不快感	3	(2.3)	4	3	6	(4.5)	8	6	9	(6.9)	9	7	1	(1.5)	1	1
嘔吐	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	9	(6.9)	9	7	1	(1.5)	1	1
胃食道逆流性疾患	5	(3.8)	5	4	2	(1.5)	3	2	8	(6.2)	9	7	0			
胃炎	3	(2.3)	3	2	2	(1.5)	3	2	4	(3.1)	5	4	0			
胃腸障害	0				0				4	(3.1)	4	3	2	(3.1)	2	3
痔核	1	(0.8)	2	1	0				3	(2.3)	3	2	0			
腹部膨満	2	(1.5)	2	1	3	(2.3)	3	2	3	(2.3)	3	2	0			
慢性胃炎	2	(1.5)	2	1	5	(3.8)	5	4	3	(2.3)	3	2	1	(1.5)	1	1
齲歯	2	(1.5)	2	1	6	(4.5)	7	5	3	(2.3)	3	2	2	(3.1)	2	3
胃ポリープ	1	(0.8)	1	1	0				2	(1.5)	2	2	1	(1.5)	1	1
下腹部痛	0				0				2	(1.5)	2	2	0			
歯周病	0				0				2	(1.5)	2	2	0			
消化不良	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	2	1	(1.5)	1	1
びらん性胃炎	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
胃腸の炎症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
憩室	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
鼓腸	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
口内炎	3	(2.3)	3	2	2	(1.5)	3	2	1	(0.8)	1	1	0			
歯痛	0				0				1	(0.8)	1	1	2	(3.1)	2	3
十二指腸ポリープ	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
上腹部痛	1	(0.8)	1	1	5	(3.8)	5	4	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
大腸ポリープ	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	3	(4.6)	3	4
軟便	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
おくび	0				0				0				1	(1.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ブルンネル腺過形成	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
レッチング	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
胃酸過多	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
血便排泄	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口腔内出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口腔内潰瘍形成	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口内乾燥	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
硬便	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
十二指腸炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
十二指腸狭窄	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
十二指腸潰瘍	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
小腸炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
食中毒	0			0			0			1 (1.5)	1	1
食道ポリープ	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
食道障害	1 (0.8)	2	1	0			0			0		
舌痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
唾液欠乏	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
腸憩室	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
排便回数増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
腹痛	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	0			0		
裂孔ヘルニア	0			2 (1.5)	2	1	0			1 (1.5)	1	1
膵脂肪変性	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
感染症および寄生虫症	60 (45.8)	95	68	62 (47.0)	109	79	62 (47.7)	94	71	26 (40.0)	45	66
上咽頭炎	34 (26.0)	49	35	39 (29.5)	63	46	39 (30.0)	49	37	19 (29.2)	27	40
インフルエンザ	9 (6.9)	9	6	9 (6.8)	9	7	5 (3.8)	5	4	2 (3.1)	2	3
胃腸炎	4 (3.1)	4	3	4 (3.0)	4	3	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
咽頭炎	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	2 (3.1)	2	3
結膜炎	1 (0.8)	1	1	0			3 (2.3)	3	2	0		
上気道感染	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
気管支炎	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	2	2 (3.1)	2	3
口腔ヘルペス	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
歯周炎	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	3	2	1 (1.5)	1	1
蜂巣炎	0			0			2 (1.5)	3	2	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ジアルジア症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
トリコフィトン感染症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
ノロウイルス性胃腸炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
ヘリコバクター性胃炎	0				2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
外耳炎	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
感染性腸炎	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
股部白癬	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
骨髄炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
細菌性胃腸炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
歯肉炎	0				4	(3.0)	4	3	1	(0.8)	1	1	0			
足部白癬	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
帯状疱疹	4	(3.1)	4	3	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	0			
単純ヘルペス	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
中耳炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
鼻炎	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
副鼻腔炎	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
慢性副鼻腔炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
膀胱炎	3	(2.3)	3	2	0				1	(0.8)	1	1	0			
せつ	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
ウイルス性胃腸炎	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
ウイルス性結膜炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1
サルモネラ菌性胃腸炎	1	(0.8)	2	1	0				0				0			
ヘリコバクター感染	0				4	(3.0)	4	3	0				1	(1.5)	1	1
レンサ球菌感染	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	1	0				0			
感染性皮膚嚢腫	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	1	0				0			
憩室炎	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
口角口唇炎	0				0				0				1	(1.5)	2	3
細菌性扁桃炎	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
歯冠周囲炎	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
虫垂炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
爪囲炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
膿皮症	0				1	(0.8)	2	1	0				0			
肺炎	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
麦粒腫	2	(1.5)	4	3	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚真菌感染	0			0			0			1 (1.5)	1	1
腹膜炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
毛包炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
臨床検査	14 (10.7)	23	17	11 (8.3)	13	9	16 (12.3)	16	12	8 (12.3)	9	13
体重減少	0			2 (1.5)	2	1	5 (3.8)	5	4	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (3.1)	9	6	3 (2.3)	3	2	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
膵酵素増加	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
アミラーゼ増加	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	3	4
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
胸部Ｘ線異常	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
便潜血	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
リパーゼ増加	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	4	3	0			3 (4.6)	3	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
肝酵素上昇	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血圧上昇	2 (1.5)	2	1	0			0			0		
血小板数減少	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血中カリウム増加	0			0			0			1 (1.5)	1	1
血中尿酸増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血中尿素増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
前立腺特異性抗原増加	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
尿中血陽性	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
便潜血陽性	0			0			0			1 (1.5)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	19 (14.5)	21	15	21 (15.9)	28	20	15 (11.5)	17	13	12 (18.5)	14	21
背部痛	4 (3.1)	5	4	5 (3.8)	6	4	3 (2.3)	3	2	4 (6.2)	4	6
関節痛	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	2	2 (3.1)	2	3
変形性関節症	0			0			2 (1.5)	2	2	2 (3.1)	2	3
関節炎	0			2 (1.5)	3	2	1 (0.8)	1	1	0		
関節周囲炎	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋痙縮	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	4	3	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
骨折痛	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
側腹部痛	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
足底筋膜炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
弾発指	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
椎間板障害	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
椎間板突出	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
外骨腫	0			0			0			1 (1.5)	1	1
筋固縮	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
筋骨格硬直	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	0			1 (1.5)	1	1
筋骨格痛	0			0			0			1 (1.5)	1	1
筋骨格不快感	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
筋肉痛	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	0			0		
頚部痛	0			0			0			1 (1.5)	1	1
四肢痛	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
四肢不快感	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
足変形	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
変形性脊椎症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
腱炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
腱鞘炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
眼障害	19 (14.5)	24	17	19 (14.4)	20	15	12 (9.2)	14	11	5 (7.7)	5	7
糖尿病網膜症	7 (5.3)	7	5	12 (9.1)	12	9	5 (3.8)	5	4	2 (3.1)	2	3
白内障	0			1 (0.8)	1	1	4 (3.1)	4	3	1 (1.5)	1	1
眼そう痒症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
眼乾燥	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
眼脂	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
網膜血管瘤	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
網膜出血	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
黄斑線維症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
眼出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
眼精疲労	0			1 (0.8)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼部腫脹	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
眼瞼浮腫	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
近視	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
結膜出血	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
硝子体浮遊物	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
霧視	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(1.5)	1	1
網膜症	2	(1.5)	2	1	0				0				1	(1.5)	1	1
網膜変性	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
網脈絡膜症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
流涙増加	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
緑内障	3	(2.3)	7	5	0				0				0			
傷害、中毒および処置合併症	15	(11.5)	16	12	9	(6.8)	13	9	12	(9.2)	13	10	3	(4.6)	5	7
挫傷	3	(2.3)	4	3	2	(1.5)	2	1	3	(2.3)	4	3	1	(1.5)	1	1
外耳道擦過傷	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
誤薬投与	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
手首関節骨折	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
足骨折	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
転倒	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
凍瘡	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
熱傷	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	2	3
剥離骨折	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
裂傷	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
過量投与	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
眼内異物	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
口腔熱傷	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
擦過傷	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
歯牙破折	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
処置による疼痛	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
上肢骨折	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
節足動物咬傷	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
創傷	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
大腿骨頚部骨折	0				1	(0.8)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
投薬過誤	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
肉離れ	0			2 (1.5)	2	1	0			0		
半月板損傷	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
粉砕骨折	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
肋骨骨折	2 (1.5)	2	1	0			0			0		
靭帯捻挫	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
神経系障害	10 (7.6)	10	7	12 (9.1)	12	9	9 (6.9)	10	8	4 (6.2)	4	6
頭痛	1 (0.8)	1	1	4 (3.0)	4	3	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
浮動性めまい	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	2	0		
味覚異常	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
構語障害	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
肋間神経痛	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
ミオトニー	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
感覚鈍麻	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
虚血性脳梗塞	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
緊張性頭痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
頚動脈硬化症	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
頚腕症候群	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
三叉神経痛	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
神経痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
頭部不快感	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
脳梗塞	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
代謝および栄養障害	4 (3.1)	6	4	14 (10.6)	14	10	9 (6.9)	9	7	5 (7.7)	5	7
食欲減退	0			12 (9.1)	12	9	6 (4.6)	6	5	3 (4.6)	3	4
脂質異常症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
高アミラーゼ血症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
高リパーゼ血症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
高脂血症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
高尿酸血症	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.9)	13	9	9 (6.8)	9	7	8 (6.2)	12	9	8 (12.3)	11	16
上気道の炎症	4 (3.1)	6	4	4 (3.0)	4	3	3 (2.3)	3	2	5 (7.7)	6	9
咳嗽	0			1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	3	2	1 (1.5)	1	1
胸膜線維症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
胸膜肥厚	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
口腔咽頭痛	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
湿性咳嗽	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
鼻漏	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
慢性閉塞性肺疾患	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
くしゃみ	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
しゃっくり	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
呼吸困難	0			0			0			1 (1.5)	1	1
肺腫瘤	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
鼻閉	0			0			0			1 (1.5)	1	1
労作性呼吸困難	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
喘息	2 (1.5)	2	1	0			0			1 (1.5)	1	1
扁桃肥大	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
皮膚および皮下組織障害	10 (7.6)	11	8	6 (4.5)	6	4	6 (4.6)	7	5	5 (7.7)	6	9
そう痒症	2 (1.5)	2	1	0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
貨幣状湿疹	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
水疱	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
発疹	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
皮膚乾燥	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
稗粒腫	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
蕁麻疹	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
ざ瘡	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
そう痒性皮疹	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
汗疹	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
湿疹	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			2 (3.1)	2	3
掌蹠角皮症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
接触皮膚炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1
線状出血	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
爪床出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
皮下出血	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
皮脂欠乏症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
皮膚炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1
皮膚硬化症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
薬疹	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	5	4	4 (3.0)	4	3	5 (3.8)	5	4	9 (13.8)	14	21
倦怠感	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
悪寒	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
発熱	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
疲労	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
異常感	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位そう痒感	0			0			0			2 (3.1)	2	3
注射部位紅斑	0			0			0			3 (4.6)	3	4
注射部位出血	0			0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位熱感	0			0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位反応	0			0			0			2 (3.1)	2	3
熱感	0			0			0			1 (1.5)	1	1
不快感	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
末梢性浮腫	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
腎および尿路障害	5 (3.8)	5	4	3 (2.3)	3	2	5 (3.8)	5	4	3 (4.6)	3	4
腎結石症	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
腎嚢胞	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
頻尿	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
緊張性膀胱	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
腎石灰沈着症	0			0			0			1 (1.5)	1	1
尿管結石症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
夜間頻尿	0			0			0			1 (1.5)	1	1
心臓障害	5 (3.8)	16	12	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	2	3
狭心症	0			0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
心房細動	1 (0.8)	12	9	0			1 (0.8)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
第一度房室ブロック	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
急性心筋梗塞	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
心室性期外収縮	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
大動脈弁狭窄	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
第二度房室ブロック	0				0				0				1	(1.5)	1	1
動悸	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
肝胆道系障害	5	(3.8)	7	5	3	(2.3)	6	4	2	(1.5)	2	2	2	(3.1)	3	4
肝機能異常	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
胆嚢ポリープ	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
過形成性胆嚢症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
肝嚢胞	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
脂肪肝	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	0				1	(1.5)	1	1
胆石症	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	1	0				1	(1.5)	1	1
生殖系および乳房障害	1	(0.8)	1	1	3	(2.3)	3	2	2	(1.5)	2	2	1	(1.5)	1	1
良性前立腺肥大症	0				1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	1	(1.5)	1	1
陰部そう痒症	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
前立腺結石	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
前立腺石灰化	1	(0.8)	1	1	0				0				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	2	3	(2.3)	3	2	2	(1.5)	2	2	0			
前立腺癌	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
大腸腺腫	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
結腸直腸癌	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
脂漏性角化症	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
消化管粘膜下腫瘍	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
直腸腺癌	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
良性新生物	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
膵臓の良性新生物	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
血液およびリンパ系障害	0				4	(3.0)	5	4	1	(0.8)	1	1	2	(3.1)	2	3
鉄欠乏性貧血	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
リンパ節症	0				1	(0.8)	1	1	0				1	(1.5)	1	1
赤血球減少症	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
赤血球増加症	0				0				0				1	(1.5)	1	1
白血球減少症	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
脾腫	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
血管障害	1	(0.8)	1	1	5	(3.8)	5	4	1	(0.8)	1	1	4	(6.2)	4	6
動脈硬化症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
ショック	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
高血圧	1	(0.8)	1	1	4	(3.0)	4	3	0				3	(4.6)	3	4
耳および迷路障害	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
メニエール病	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
回転性めまい	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
耳痛	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
乗物酔い	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
頭位性回転性めまい	0				0				0				1	(1.5)	1	1
突発性難聴	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
精神障害	2	(1.5)	2	1	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	2	(3.1)	2	3
不眠症	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	2	(3.1)	2	3
抑うつ気分	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
製品の問題	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
医療機器不具合	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
外科および内科処置	3	(2.3)	3	2	0				0				0			
心臓アブレーション	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
脊椎手術	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
智歯抜歯	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
内分泌障害	0				1	(0.8)	1	1	0				2	(3.1)	2	3
甲状腺嚢腫	0				1	(0.8)	1	1	0				2	(3.1)	2	3

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
免疫系障害	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
季節性アレルギー	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.33.2-2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years)	139				138				133				68			
Events	9	(6.9)	11	8	4	(3.0)	5	4	7	(5.4)	8	6	1	(1.5)	2	3
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	2	(1.5)	2	2	0			
前立腺癌	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
大腸腺腫	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
結腸直腸癌	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
直腸腺癌	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
胃腸障害	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
胃腸の炎症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
大腸ポリープ	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
感染症および寄生虫症	2	(1.5)	3	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	2	2	0			
骨髄炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
蜂巣炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
帯状疱疹	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
虫垂炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
肺炎	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
腹膜炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
肩回旋筋腱板症候群	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
心臓障害	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	2	3
狭心症	0				0				1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
急性心筋梗塞	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
第二度房室ブロック	0				0				0				1	(1.5)	1	1
生殖系および乳房障害	0				0				1	(0.8)	1	1	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
良性前立腺肥大症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
外科および内科処置	2	(1.5)	2	1	0				0				0			
心臓アブレーション	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
脊椎手術	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
眼障害	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
糖尿病網膜症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
血管障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
ショック	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
耳および迷路障害	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
突発性難聴	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
大腿骨頚部骨折	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
神経系障害	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
虚血性脳梗塞	1	(0.8)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.33.2-3　投与の中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years)	139				138				133				68			
Events	4	(3.1)	5	4	8	(6.1)	11	8	8	(6.2)	10	8	2	(3.1)	2	3
胃腸障害	2	(1.5)	2	1	4	(3.0)	4	3	5	(3.8)	6	5	1	(1.5)	1	1
胃食道逆流性疾患	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
胃腸障害	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
腹部不快感	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
腹部膨満	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
慢性胃炎	0				1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
嘔吐	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
悪心	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
下痢	0				0				0				1	(1.5)	1	1
消化不良	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
腹痛	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
便秘	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
臨床検査	0				2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	2	0			
体重減少	0				1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0			
前立腺特異性抗原増加	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
神経系障害	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
味覚異常	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
代謝および栄養障害	1	(0.8)	2	1	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
食欲減退	0				3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	1	(1.5)	1	1
高アミラーゼ血症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
高リパーゼ血症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
肝胆道系障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
肝機能異常	0				1	(0.8)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

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

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
高血圧	0				1	(0.8)	1	1	0				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	0				0				0			
直腸腺癌	1	(0.8)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.33.2-4 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 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years)	139				138				133				68			
Events	47	(35.9)	68	49	47	(35.6)	74	54	67	(51.5)	101	76	26	(40.0)	41	60
胃腸障害	31	(23.7)	42	30	30	(22.7)	39	28	52	(40.0)	70	53	16	(24.6)	21	31
便秘	11	(8.4)	11	8	11	(8.3)	11	8	18	(13.8)	18	14	5	(7.7)	5	7
悪心	7	(5.3)	8	6	9	(6.8)	9	7	10	(7.7)	10	8	6	(9.2)	9	13
腹部不快感	3	(2.3)	4	3	4	(3.0)	5	4	7	(5.4)	7	5	0			
下痢	0				0				6	(4.6)	6	5	2	(3.1)	2	3
嘔吐	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	6	(4.6)	6	5	1	(1.5)	1	1
胃食道逆流性疾患	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	5	(3.8)	6	5	0			
胃炎	1	(0.8)	1	1	0				3	(2.3)	4	3	0			
胃腸障害	0				0				3	(2.3)	3	2	2	(3.1)	2	3
腹部膨満	2	(1.5)	2	1	3	(2.3)	3	2	3	(2.3)	3	2	0			
消化不良	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	2	1	(1.5)	1	1
胃ポリープ	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
鼓腸	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
十二指腸ポリープ	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
上腹部痛	0				2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	0			
慢性胃炎	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
おくび	0				0				0				1	(1.5)	1	1
胃酸過多	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
口腔内潰瘍形成	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
口内炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
口内乾燥	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
硬便	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
痔核	1	(0.8)	2	1	0				0				0			
食道障害	1	(0.8)	2	1	0				0				0			
排便回数増加	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
腹痛	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	1	0				0			
臨床検査	5	(3.8)	6	4	8	(6.1)	10	7	10	(7.7)	10	8	5	(7.7)	6	9

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
体重減少	0			2 (1.5)	2	1	5 (3.8)	5	4	0		
アミラーゼ増加	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	2	3
肝機能検査値上昇	0			0			1 (0.8)	1	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	0		
膵酵素増加	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
リパーゼ増加	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	4	3	0			3 (4.6)	3	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血中カリウム増加	0			0			0			1 (1.5)	1	1
血中尿素増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
前立腺特異性抗原増加	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
尿中血陽性	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
代謝および栄養障害	1 (0.8)	2	1	9 (6.8)	9	7	6 (4.6)	6	5	3 (4.6)	3	4
食欲減退	0			9 (6.8)	9	7	6 (4.6)	6	5	3 (4.6)	3	4
高アミラーゼ血症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
高リパーゼ血症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
眼障害	7 (5.3)	7	5	7 (5.3)	7	5	4 (3.1)	5	4	0		
糖尿病網膜症	4 (3.1)	4	3	6 (4.5)	6	4	3 (2.3)	3	2	0		
網膜血管瘤	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
網膜出血	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
眼出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
網膜症	2 (1.5)	2	1	0			0			0		
網脈絡膜症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.5)	3	2	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	2	5 (7.7)	8	12
倦怠感	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
疲労	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
注射部位そう痒感	0			0			0			2 (3.1)	2	3
注射部位紅斑	0			0			0			2 (3.1)	2	3

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
注射部位熱感	0			0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位反応	0			0			0			1 (1.5)	1	1
不快感	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
末梢性浮腫	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
心臓障害	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	0		
心房細動	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
第一度房室ブロック	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
動悸	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
神経系障害	3 (2.3)	3	2	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
味覚異常	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
虚血性脳梗塞	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
浮動性めまい	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
肝胆道系障害	0			1 (0.8)	3	2	1 (0.8)	1	1	0		
肝機能異常	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
胆石症	0			1 (0.8)	2	1	0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
メニエール病	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
傷害、中毒および処置合併症	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
誤薬投与	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
過量投与	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
投薬過誤	0			0			0			1 (1.5)	1	1
生殖系および乳房障害	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
良性前立腺肥大症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.5)	2	1	0			0			0		
筋痙縮	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
四肢痛	1 (0.8)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血液およびリンパ系障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
脾腫	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
血管障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
高血圧	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	1	0				0				1	(1.5)	1	1
しゃっくり	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
呼吸困難	0				0				0				1	(1.5)	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
湿疹	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
蕁麻疹	0				1	(0.8)	1	1	0				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				0			
膵臓の良性新生物	0				1	(0.8)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.33.2-5　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years)	139				138				133				68			
Events	3	(2.3)	3	2	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
感染症および寄生虫症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
骨髄炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
外科および内科処置	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
脊椎手術	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
心臓障害	2	(1.5)	2	1	0				0				0			
急性心筋梗塞	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
心房細動	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
代謝および栄養障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
食欲減退	0				1	(0.8)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.33.2-6　中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	131				132				130				65			
Exposure time (years)	139				138				133				68			
Events	15	(11.5)	23	17	9	(6.8)	10	7	12	(9.2)	13	10	1	(1.5)	1	1
胃腸障害	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	1	2	(1.5)	2	2	0			
胃腸障害	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
嘔吐	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
胃炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
腹痛	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
腹部膨満	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)	1	1	0				2	(1.5)	2	2	1	(1.5)	1	1
椎間板突出	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
変形性関節症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
足変形	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
背部痛	0				0				0				1	(1.5)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.5)	2	1	1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0			
足骨折	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
剥離骨折	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
大腿骨頚部骨折	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
粉砕骨折	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
肋骨骨折	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
心臓障害	0				0				2	(1.5)	2	2	0			
狭心症	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
心房細動	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
臨床検査	0				1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0			
体重減少	0				1	(0.8)	1	1	2	(1.5)	2	2	0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	4	(3.1)	8	6	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0			
蜂巣炎	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
サルモネラ菌性胃腸炎	1	(0.8)	2	1	0				0				0			
感染性腸炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
上咽頭炎	1	(0.8)	2	1	0				0				0			
上気道感染	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
帯状疱疹	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
虫垂炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
腹膜炎	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
耳および迷路障害	1	(0.8)	1	1	0				1	(0.8)	1	1	0			
メニエール病	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
突発性難聴	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
代謝および栄養障害	2	(1.5)	3	2	0				1	(0.8)	1	1	0			
食欲減退	0				0				1	(0.8)	1	1	0			
高アミラーゼ血症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
高リパーゼ血症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
脂質異常症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
外科および内科処置	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
心臓アブレーション	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
眼障害	2	(1.5)	3	2	0				0				0			
網膜症	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
緑内障	1	(0.8)	2	1	0				0				0			
血管障害	0				2	(1.5)	2	1	0				0			
ショック	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
高血圧	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
喘息	1	(0.8)	1	1	0				0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg				Oral sema 7 mg				Oral sema 14 mg				Dula 0.75 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	1	(0.8)	1	1	1	(0.8)	1	1	0				0			
虚血性脳梗塞	1	(0.8)	1	1	0				0				0			
神経痛	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
皮膚および皮下組織障害	0				1	(0.8)	1	1	0				0			
蕁麻疹	0				1	(0.8)	1	1	0				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				0			
膵臓の良性新生物	0				1	(0.8)	1	1	0				0			

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

表2.7.6.33.2-7　軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	131			132			130			65		
Exposure time (years)	139			138			133			68		
Events	98 (74.8)	304	219	105 (79.5)	339	246	109 (83.8)	310	233	53 (81.5)	177	261
胃腸障害	39 (29.8)	63	45	50 (37.9)	87	63	68 (52.3)	106	80	26 (40.0)	40	59
便秘	12 (9.2)	13	9	16 (12.1)	16	12	20 (15.4)	20	15	6 (9.2)	6	9
悪心	7 (5.3)	8	6	11 (8.3)	11	8	12 (9.2)	12	9	6 (9.2)	9	13
下痢	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	10 (7.7)	10	8	4 (6.2)	4	6
腹部不快感	3 (2.3)	4	3	6 (4.5)	8	6	9 (6.9)	9	7	1 (1.5)	1	1
胃食道逆流性疾患	4 (3.1)	4	3	2 (1.5)	3	2	8 (6.2)	9	7	0		
嘔吐	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	8 (6.2)	8	6	1 (1.5)	1	1
胃炎	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	3	2	4 (3.1)	5	4	0		
胃腸障害	0			0			3 (2.3)	3	2	2 (3.1)	2	3
痔核	1 (0.8)	2	1	0			3 (2.3)	3	2	0		
腹部膨満	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	0		
慢性胃炎	2 (1.5)	2	1	5 (3.8)	5	4	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
齲歯	2 (1.5)	2	1	6 (4.5)	7	5	3 (2.3)	3	2	2 (3.1)	2	3
胃ポリープ	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
下腹部痛	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
歯周病	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
消化不良	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
びらん性胃炎	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
胃腸の炎症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
憩室	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
鼓腸	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
口内炎	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	3	2	1 (0.8)	1	1	0		
歯痛	0			0			1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	2	3
十二指腸ポリープ	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
上腹部痛	1 (0.8)	1	1	5 (3.8)	5	4	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
大腸ポリープ	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	3 (4.6)	3	4
軟便	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
おくび	0			0			0			1 (1.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ブルンネル腺過形成	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
レッチング	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
胃酸過多	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
血便排泄	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口腔内出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口腔内潰瘍形成	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口内乾燥	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
硬便	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
十二指腸炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
十二指腸狭窄	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
十二指腸潰瘍	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
小腸炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
食中毒	0			0			0			1 (1.5)	1	1
食道ポリープ	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
食道障害	1 (0.8)	2	1	0			0			0		
舌痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
唾液欠乏	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
腸憩室	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
排便回数増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
腹痛	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	0			0		
裂孔ヘルニア	0			2 (1.5)	2	1	0			1 (1.5)	1	1
膵脂肪変性	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
感染症および寄生虫症	56 (42.7)	87	63	61 (46.2)	108	78	61 (46.9)	92	69	26 (40.0)	45	66
上咽頭炎	33 (25.2)	47	34	39 (29.5)	63	46	39 (30.0)	49	37	19 (29.2)	27	40
インフルエンザ	9 (6.9)	9	6	9 (6.8)	9	7	5 (3.8)	5	4	2 (3.1)	2	3
胃腸炎	4 (3.1)	4	3	4 (3.0)	4	3	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
咽頭炎	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	2 (3.1)	2	3
結膜炎	1 (0.8)	1	1	0			3 (2.3)	3	2	0		
上気道感染	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
気管支炎	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	2	2 (3.1)	2	3
口腔ヘルペス	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
歯周炎	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	3	2	1 (1.5)	1	1
ジアルジア症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
トリコフィトン感染症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
ノロウイルス性胃腸炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
ヘリコバクター性胃炎	0			2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
外耳炎	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
感染性腸炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
股部白癬	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
細菌性胃腸炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
歯肉炎	0			4 (3.0)	4	3	1 (0.8)	1	1	0		
足部白癬	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
帯状疱疹	4 (3.1)	4	3	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	0		
単純ヘルペス	0			0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
中耳炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
鼻炎	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
副鼻腔炎	0			0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
蜂巣炎	0			0			1 (0.8)	2	2	0		
慢性副鼻腔炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
膀胱炎	3 (2.3)	3	2	0			1 (0.8)	1	1	0		
せつ	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
ウイルス性胃腸炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
ウイルス性結膜炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1
ヘリコバクター感染	0			4 (3.0)	4	3	0			1 (1.5)	1	1
レンサ球菌感染	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	2	1	0			0		
感染性皮膚嚢腫	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	0			0		
憩室炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
口角口唇炎	0			0			0			1 (1.5)	2	3
細菌性扁桃炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
歯冠周囲炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
爪囲炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
膿皮症	0			1 (0.8)	2	1	0			0		
肺炎	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
麦粒腫	2 (1.5)	4	3	0			0			0		
皮膚真菌感染	0			0			0			1 (1.5)	1	1
毛包炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	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 (13.7)	20	14	21 (15.9)	28	20	14 (10.8)	15	11	11 (16.9)	13	19
背部痛	4 (3.1)	5	4	5 (3.8)	6	4	3 (2.3)	3	2	3 (4.6)	3	4
関節痛	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	2	2 (3.1)	2	3
関節炎	0			2 (1.5)	3	2	1 (0.8)	1	1	0		
関節周囲炎	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
筋痙縮	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	4	3	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
骨折痛	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
側腹部痛	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
足底筋膜炎	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
弾発指	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
椎間板障害	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
変形性関節症	0			0			1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	2	3
外骨腫	0			0			0			1 (1.5)	1	1
筋固縮	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
筋骨格硬直	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	0			1 (1.5)	1	1
筋骨格痛	0			0			0			1 (1.5)	1	1
筋骨格不快感	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
筋肉痛	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	0			0		
頚部痛	0			0			0			1 (1.5)	1	1
四肢痛	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
四肢不快感	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
椎間板突出	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
変形性脊椎症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
腱炎	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
腱鞘炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
臨床検査	14 (10.7)	23	17	10 (7.6)	12	9	14 (10.8)	14	11	8 (12.3)	9	13
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (3.1)	9	6	3 (2.3)	3	2	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
体重減少	0			1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	0		
膵酵素増加	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
アミラーゼ増加	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	3	4

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
胸部Ｘ線異常	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
便潜血	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
リパーゼ増加	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	4	3	0			3 (4.6)	3	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
肝酵素上昇	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血圧上昇	2 (1.5)	2	1	0			0			0		
血小板数減少	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血中カリウム増加	0			0			0			1 (1.5)	1	1
血中尿酸増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血中尿素増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
前立腺特異性抗原増加	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
尿中血陽性	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
便潜血陽性	0			0			0			1 (1.5)	1	1
眼障害	18 (13.7)	21	15	19 (14.4)	20	15	12 (9.2)	14	11	5 (7.7)	5	7
糖尿病網膜症	7 (5.3)	7	5	12 (9.1)	12	9	5 (3.8)	5	4	2 (3.1)	2	3
白内障	0			1 (0.8)	1	1	4 (3.1)	4	3	1 (1.5)	1	1
眼そう痒症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
眼乾燥	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
眼脂	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
網膜血管瘤	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
網膜出血	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
黄斑線維症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
眼出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
眼精疲労	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
眼部腫脹	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
眼瞼浮腫	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
近視	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
結膜出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
硝子体浮遊物	1 (0.8)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
霧視	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
網膜症	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
網膜変性	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
網脈絡膜症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
流涙増加	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
緑内障	3 (2.3)	5	4	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	13 (9.9)	14	10	9 (6.8)	12	9	10 (7.7)	11	8	3 (4.6)	5	7
挫傷	3 (2.3)	4	3	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	4	3	1 (1.5)	1	1
外耳道擦過傷	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
誤薬投与	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
手首関節骨折	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
転倒	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
凍瘡	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
熱傷	0			0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	2	3
裂傷	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
過量投与	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
眼内異物	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
口腔熱傷	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
擦過傷	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
歯牙破折	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
処置による疼痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
上肢骨折	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
脊椎圧迫骨折	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
節足動物咬傷	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
創傷	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
足骨折	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
投薬過誤	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
肉離れ	0			2 (1.5)	2	1	0			0		
剥離骨折	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
半月板損傷	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
肋骨骨折	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
靭帯捻挫	0			1 (0.8)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
神経系障害	9 (6.9)	9	6	11 (8.3)	11	8	9 (6.9)	10	8	4 (6.2)	4	6
頭痛	1 (0.8)	1	1	4 (3.0)	4	3	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
浮動性めまい	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	2	0		
味覚異常	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
構語障害	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
肋間神経痛	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
ミオトニー	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
感覚鈍麻	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
緊張性頭痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
頚動脈硬化症	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
頚腕症候群	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
三叉神経痛	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
頭部不快感	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
脳梗塞	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.1)	12	9	9 (6.8)	9	7	8 (6.2)	12	9	8 (12.3)	11	16
上気道の炎症	4 (3.1)	6	4	4 (3.0)	4	3	3 (2.3)	3	2	5 (7.7)	6	9
咳嗽	0			1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	3	2	1 (1.5)	1	1
胸膜線維症	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
胸膜肥厚	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
口腔咽頭痛	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
湿性咳嗽	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
鼻漏	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
慢性閉塞性肺疾患	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
くしゃみ	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
しゃっくり	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
呼吸困難	0			0			0			1 (1.5)	1	1
肺腫瘤	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
鼻閉	0			0			0			1 (1.5)	1	1
労作性呼吸困難	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
喘息	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
扁桃肥大	0			1 (0.8)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
代謝および栄養障害	2 (1.5)	3	2	13 (9.8)	13	9	8 (6.2)	8	6	5 (7.7)	5	7
食欲減退	0			11 (8.3)	11	8	5 (3.8)	5	4	3 (4.6)	3	4
脂質異常症	0			1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	1 (1.5)	1	1
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
高脂血症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
高尿酸血症	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
皮膚および皮下組織障害	10 (7.6)	11	8	5 (3.8)	5	4	6 (4.6)	7	5	5 (7.7)	6	9
そう痒症	2 (1.5)	2	1	0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
貨幣状湿疹	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
水疱	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
発疹	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
皮膚乾燥	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
稗粒腫	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
蕁麻疹	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
ざ瘡	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
そう痒性皮疹	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
汗疹	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
湿疹	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			2 (3.1)	2	3
掌蹠角皮症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
接触皮膚炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1
線状出血	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
爪床出血	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
皮下出血	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
皮脂欠乏症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
皮膚炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1
皮膚硬化症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
薬疹	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	5	4	4 (3.0)	4	3	5 (3.8)	5	4	9 (13.8)	14	21
倦怠感	1 (0.8)	1	1	0			2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
悪寒	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
発熱	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
疲労	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
異常感	1 (0.8)	1	1	0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位そう痒感	0			0			0			2 (3.1)	2	3
注射部位紅斑	0			0			0			3 (4.6)	3	4
注射部位出血	0			0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位熱感	0			0			0			1 (1.5)	1	1
注射部位反応	0			0			0			2 (3.1)	2	3
熱感	0			0			0			1 (1.5)	1	1
不快感	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
末梢性浮腫	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
腎および尿路障害	5 (3.8)	5	4	3 (2.3)	3	2	5 (3.8)	5	4	3 (4.6)	3	4
腎結石症	0			0			2 (1.5)	2	2	0		
腎嚢胞	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
頻尿	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
緊張性膀胱	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
腎石灰沈着症	0			0			0			1 (1.5)	1	1
尿管結石症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
夜間頻尿	0			0			0			1 (1.5)	1	1
肝胆道系障害	5 (3.8)	7	5	3 (2.3)	6	4	2 (1.5)	2	2	2 (3.1)	3	4
肝機能異常	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
胆嚢ポリープ	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
過形成性胆嚢症	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
肝嚢胞	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
脂肪肝	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
胆石症	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	2	1	0			1 (1.5)	1	1
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
良性前立腺肥大症	0			1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	2	1 (1.5)	1	1
陰部そう痒症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
前立腺結石	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
前立腺石灰化	1 (0.8)	1	1	0			0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	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）	3 (2.3)	3	2	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	2	0		
前立腺癌	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
大腸腺腫	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
結腸直腸癌	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
脂漏性角化症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
消化管粘膜下腫瘍	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
直腸腺癌	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
良性新生物	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	0			4 (3.0)	5	4	1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	2	3
鉄欠乏性貧血	0			1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
リンパ節症	0			1 (0.8)	1	1	0			1 (1.5)	1	1
赤血球減少症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
赤血球増加症	0			0			0			1 (1.5)	1	1
白血球減少症	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
脾腫	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
血管障害	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	4 (6.2)	4	6
動脈硬化症	0			0			1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	1	1
高血圧	1 (0.8)	1	1	3 (2.3)	3	2	0			3 (4.6)	3	4
心臓障害	4 (3.1)	14	10	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	1 (1.5)	2	3
第一度房室ブロック	1 (0.8)	1	1	0			1 (0.8)	1	1	0		
狭心症	0			0			0			1 (1.5)	1	1
心室性期外収縮	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
心房細動	1 (0.8)	11	8	0			0			0		
大動脈弁狭窄	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
第二度房室ブロック	0			0			0			1 (1.5)	1	1
動悸	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
精神障害	2 (1.5)	2	1	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	2	3
不眠症	2 (1.5)	2	1	2 (1.5)	2	1	1 (0.8)	1	1	2 (3.1)	2	3
抑うつ気分	0			1 (0.8)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Oral sema 3 mg			Oral sema 7 mg			Oral sema 14 mg			Dula 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
製品の問題	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
医療機器不具合	0			0			1 (0.8)	1	1	0		
外科および内科処置	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
智歯抜歯	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
耳および迷路障害	1 (0.8)	1	1	2 (1.5)	2	1	0			1 (1.5)	1	1
回転性めまい	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
耳痛	0			1 (0.8)	1	1	0			0		
乗物酔い	1 (0.8)	1	1	0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			0			0			1 (1.5)	1	1
内分泌障害	0			1 (0.8)	1	1	0			2 (3.1)	2	3
甲状腺嚢腫	0			1 (0.8)	1	1	0			2 (3.1)	2	3
免疫系障害	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		
季節性アレルギー	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0			0		

Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the proportion of subjects with at least one event in the oral semaglutide 14 mg arm.
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure.
MedDRA version 20.1

2.7.6.34.1　NN9924-4223

2.7.6.34.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID： NN9924-4223	
Clinicaltrials.gov identifier：NCT02863328 Paediatric status：EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1176-6006 IND number：114,464 EudraCT number：2015-005209-36
治験の標題： PIONEER-2－vs. SGLT-2 Inhibitor 2 型糖尿病患者を対象とした、エンパグリフロジンに対する経口セマグルチドの有効性及び安全性を検討する、52 週間、無作為割り付け、非盲検、実薬対照試験	
治験責任医師名： 本試験では、108 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 [redacted], US	
治験実施施設： 本試験は以下の 12 ヵ国の 108 施設で実施された： アルゼンチン：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ブラジル：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） クロアチア：5 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ギリシャ：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ハンガリー：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） イタリア：6 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ポーランド：6 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ロシア：6 施設（スクリーニング実施施設）／6 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） セルビア：5 施設（スクリーニング実施施設）／5 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） スペイン：8 施設（スクリーニング実施施設）／8 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） タイ：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：48 施設（スクリーニング実施施設）／46 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	
公表文献（引用文献）： 本報告書作成時点で利用可能な公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2016 年 8 月 10 日 終了日（主要）：2017 年 8 月 1 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相

終了日（国際）：2018 年 3 月 8 日	
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 7 月 5 日時点の臨床データベース及び 2018 年 5 月 2 日時点の安全性データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。	
報告書作成日： 2018 年 10 月 3 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 本実薬対照、併用療法試験は、2 型糖尿病患者を対象とし、メトホルミンに追加した経口セマグルチドの臨床的作用を評価し、もう一つの新しい経口糖尿病薬（SGLT-2 阻害薬）の効果と比較するためにデザインされた。本試験は、メトホルミンに追加で投与する 2 型糖尿病治療の初期段階における経口セマグルチドの使用を支持する、第 3a 相開発プログラム（PIONEER）の一部として実施した。 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。	
目的： **主要目的** • 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下における経口セマグルチド14 mg又はエンパグリフロジン25 mgの1日1回投与の血糖コントロールに対する効果を比較検討する。 **副次的目的** • 2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下における経口セマグルチド14 mg又はエンパグリフロジン25 mgの1日1回投与の体重に対する効果を比較検討する。 • 2型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下における経口セマグルチド14 mg又はエンパグリフロジン25 mgの1日1回投与の安全性及び忍容性を比較検討する。 **Estimand** 有効性エンドポイントは、事前に規定した 2 つの estimand（治療方針 estimand 及び仮想 estimand）により評価する。これらの estimand は、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各 estimand の目的は以下に示す。 有効性の各エンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）及び副次的 estimand（仮想 estimand）を治験実施計画書で定義した。 **主要 estimand（治療方針）**は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含めた治療効果（経口セマグルチド 14 mg vs. エンパグリフロジン 25 mg）を評価する〔intention-to-treat（ITT）の原則〕。この estimand は、経口セマグルチドの対象集団レベルで治療の効果の推定を目的としている。 **副次的 estimand（仮想）**は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、追加の糖尿病薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（経口セマグルチド 14 mg vs.エンパグリフロジン 25 mg）を評価する（on-treatment の原則）。この仮想 estimand は、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者に適用されるシナリオの一つを反映している。	
治験方法： 本試験は、メトホルミンの投与を受けている（試験への組入れ時及び試験期間中）2 型糖尿病患者を対象として、1 日 1 回投与の経口セマグルチド 14 mg の有効性及び安全性をエンパグリフロジン 25 mg と比較検討する、52 週間の投与期間の、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、多国籍、多施設共同試験であった。 各被験者の最大の総試験参加期間は約 59 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、52 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が含まれた。被験者は、経口セマグルチド 14 mg	

又はエンパグリフロジン 25 mg の投与群のいずれかに、1:1 の割合で無作為割り付けされた。
経口セマグルチドに無作為割り付けされた被験者は用量漸増法に従うこととした。すべての被験者は 0〜4 週に 3 mg から投与を開始し、4〜8 週で 7 mg に投与量を増量し、8〜52 週には維持用量 14 mg で 1 日 1 回投与を受けた。
エンパグリフロジンに無作為割り付けされた被験者は、10 mg の 1 日 1 回投与から開始し、8 週後に維持用量の 25 mg に増量した。投与状況の詳細については、以下の被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照のこと。
被験者は治験実施施設に 13 回来院することとした。加えて、無作為割り付けの 2 週間後に治験責任医師との 1 回の電話コンタクトが予定された。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することが可能であった。早期に治験薬の投与を中止した被験者や追加の糖尿病薬を開始した被験者を含めた、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためあらゆる努力がなされた。

計画及び解析された被験者数：
計 816 例が無作為割り付けされるように計画された。1122 例がスクリーニングを受け、822 例が無作為割り付けされた。全体として、無作為割り付けされた被験者の 95.7%が試験を終了した。

表 1：被験者の内訳

	Oral sema 14 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	Total N (%)
Screened			1122
Screening failures			300 (26.7)
Randomised	412	410	822
Exposed	411 (99.8)	409 (99.8)	820 (99.8)
Analysis sets			
Full analysis set	411 (99.8)	410 (100)	821 (99.9)
Safety analysis set	410 (99.5)	409 (99.8)	819 (99.6)
Per protocol analysis set	362 (87.9)	384 (93.7)	746 (90.8)
Treatment completers [1]	339 (82.3)	365 (89.0)	704 (85.6)
Without rescue medication	310 (75.2)	322 (78.5)	632 (76.9)
With rescue medication	29 (7.0)	43 (10.5)	72 (8.8)
Trial completers [3]	400 (97.1)	387 (94.4)	787 (95.7)
Premature trial product discontinuation	73 (17.7)	45 (11.0)	118 (14.4)
Adverse event(s)	45 (10.9)	20 (4.9)	65 (7.9)
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	0	2 (0.5)	2 (0.2)
Intention of becoming pregnant	0	0	0
Participation in another clinical trial [2]	3 (0.7)	0	3 (0.4)
Calcitonin value >= 100 ng/L	0	0	0
Subject withdrawal from trial	6 (1.5)	7 (1.7)	13 (1.6)
Pregnancy	0	0	0
Other	18 (4.4)	15 (3.7)	33 (4.0)
Not exposed			
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Other	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Withdrawal from trial	12 (2.9)	23 (5.6)	35 (4.3)

[1]: subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; [2]: simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; [3]: subjects who attended the final scheduled visit; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product; N:number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性。スクリーニングの 90 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.0%以上、10.5%以下（53 mmol/mol 以上、91 mmol/mol 以下）。スクリーニングの 90 日以上前からメトホルミン〔1500 mg 以上又は最大耐用量（被験者の診療録の記録に基づく）〕を使用し、1 日用量が一定である。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍超の被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、糖尿病又は肥満に対する治療薬の投与を受けた被験者。〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は可とする〕。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者。無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、治験実施施設の閉鎖、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7 及び 14 mg）は、錠剤ごとに SNAC300 mg を含有している。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を服用するように指導された。1 日 1 回投与の経口セマグルチド 14 mg は、メトホルミンとの併用下で投与された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：F2RC015（2017 年 8 月 23 日）、F2RC011（2017 年 8 月 22 日）、F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、E2RC022（2017 年 10 月 21 日）、F2RC017（2018 年 3 月 7 日）、F2RC030（2018 年 8 月 29 日）。

投与期間：

52 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与のエンパグリフロジン錠（10 及び 25 mg）は、実薬対照薬として投与された。被験者は朝、1 日 1 回治験薬を服用するように指導された。錠剤は水と共に服用し、食事と共に服用することも可能であった。エンパグリフロジンに類似したプラセボ錠の製造は実現不可能であった。したがって、本試験は非盲検となった。1 日 1 回投与のエンパグリフロジン 25 mg は、メトホルミンとの併用下で投与された。

エンパグリフロジン（経口投与）のロット番号（有効期限）：508118（2018 年 11 月 30 日）、501245（2018 年 1 月 31 日）、602328（2018 年 2 月 28 日）、506297（2018 年 8 月 31 日）、507183（2018 年 10 月 31 日）、507185（2018 年 10 月 31 日）、502619（2018 年 2 月 28 日）。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから投与後 26 週までの変化量（kg）。

補足的セカンダリーエンドポイントは、血糖コントロールに関連したもの（空腹時血糖値、血糖自己測定、空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン、空腹時プロインスリン、空腹時グルカゴン、HOMA-IR、HOMA-B、HbA1c の目標値及び複合エンドポイントを達成したかどうか、追加の糖尿病治療薬を開始する

までの時間）、体重に関連したもの（BMI、ウエスト周囲径、体重減少の目標値を達成したかどうか）、空腹時脂質ならびに C-反応性タンパクであった。

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数。重大な又は血糖値確定症候性の低血糖の件数、バイタルサイン（収縮時血圧、拡張期血圧、脈拍数）、臨床検査パラメータ（アミラーゼ、リパーゼ、乳酸）、抗セマグルチド抗体、心電図、身体所見及び眼の検査。

統計手法：

解析対象集団

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。

治験実施計画書に適合した対象集団〔per protocol (PP) analysis set〕：いずれの選択基準にも違反せず、いずれの除外基準にも抵触せず、有効なベースライン HbA1c 測定値があり、治験薬の投与を受け、14 週以降でレスキュー治療薬を投与しない投与期間の有効な HbA1c 測定値が 1 つ以上ある最大の解析対象集団のすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分に実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分に実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。

観察期間

有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。

- **In-trial 観察期間**：レスキュー治療薬の投与を開始又は早期に治験薬の投与を中止した後の期間を含む、被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。
- **On-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬の投与を受けていた期間
- **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間

有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータか寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした on-treatment 観察期間及びレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

症例数の算出

症例数は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量において、治療方針 estimand を用いて経口セマグルチド 14 mg のエンパグリフロジン 25 mg に対する優越性を検証する検出力が 90%以上を確保されるように設定した。症例数の算出は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）の結果に基づき、セマグルチド（皮下投与）第 2 相試験（NN9535-1821）の結果も参照した。計 816 例が 1:1 の割合で無作為割り付けされるよう計画された。

エンドポイント及び統計解析

検証的エンドポイント

プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（%）

主要解析では、プライマリーエンドポイントは、治療方針 estimand について FAS を対象として in trial 観察期間のデータに基づき解析した。主要解析は、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 26 週のデータの欠測値を補完する pattern mixture モデルに基づいた。補完されたデータセットは、投与群と地域を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析された。事前に規定した 3 つの感度分析は、治療方針 estimand についての主要解析の結論の安定性を検証するために実施した。Pattern mixture モデルに基づいた 2 つの感度分析では、主要解析と異なる欠測データの仮定を用いた。主要解析の統計的推論を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するために、tipping point 解析を実施した。HbA1c の非劣性の結論の安定性を評価するために、治験実施計画書に適合した対象集団に基づいた補足的解析を用いた。
さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。副次的 estimand での主要解析は、欠損データのメカニズムに missing at random を仮定し繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づいた。HbA1c 及び体重については 26 週及び 52 週でそれぞれ推論を行ったが、その他の連続エンドポイントでは、26 週及び 52 週の推論は、52 週までを含む予定されたベースライン後のすべての測定値を用いたモデルに基づいていた。カテゴリカルな固定効果（投与群及び地域）及び、共変量（ベースライン HbA1c）を独立変数として含め、いずれの変数も来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者からの測定値は独立と仮定し、無構造共分散行列を用いた。Tipping point 解析が、仮想 estimand の感度分析として事前に規定された。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）のベースラインから 26 週までの変化量
各 estimand について、検証的セカンダリーエンドポイントはプライマリーエンドポイントとして解析されるが、ベースラインの体重を共変量とした。

統計的検定方法及び仮説：治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価では主要解析において多重性を考慮し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用いて、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、平均の投与群間差の推定値が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に優越性が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント
全般的に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 estimand について解析した。連続値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な手法で解析し、2 値のエンドポイントはロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡、抗体及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象の種類については、in-trial 観察期間を用いた。

被験者背景：
被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。

表 2：被験者背景及びベースライン特性（最大の解析対象集団）

	Oral sema 14 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	411	410	821
Sex			
N	411 (100)	410 (100)	821 (100)
Female	205 (49.9)	201 (49.0)	406 (49.5)

Male	206 (50.1)	209 (51.0)	415 (50.5
Age group (years)			
N	411 (100)	410 (100)	821 (100)
18 <= to < 65	306 (74.5)	300 (73.2)	606 (73.8)
65 <= to < 75	92 (22.4)	98 (23.9)	190 (23.1)
75 <= to < 85	13 (3.2)	12 (2.9)	25 (3.0)
85 <=	0	0	0
Race			
N	411 (100)	410 (100)	821 (100)
White	355 (86.4)	353 (86.1)	708 (86.2)
Black or African American	26 (6.3)	33 (8.0)	59 (7.2)
Asian	28 (6.8)	21 (5.1)	49 (6.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
N	411 (100)	410 (100)	821 (100)
Normal (90 <=)	278 (67.6)	268 (65.4)	546 (66.5)
Mild RI (60 <= to < 90)	130 (31.6)	138 (33.7)	268 (32.6)
Moderate RI (30 <= to < 60)	3 (0.7)	4 (1.0)	7 (0.9)
Severe RI (15 <= to < 30)	0	0	0
End-stage renal disease (< 15)	0	0	0

	Oral sema 14 mg Mean (SD)	Empa 25 mg Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age, years	57 (10)	58 (10)	58 (10)
HbA1c, %	8.1 (0.9)	8.1 (0.9)	8.1 (0.9)
HbA1c, mmol/mol	65 (10)	65 (10)	65 (10)
Fasting plasma glucose, mmol/L	9.52 (2.32)	9.66 (2.51)	9.59 (2.42)
Fasting plasma glucose, mg/dL	171.5 (41.8)	174.0 (45.2)	172.8 (43.5)
Duration of diabetes, years	7.2 (5.8)	7.7 (6.3)	7.4 (6.1)
Body weight, kg	91.9 (20.5)	91.3 (20.1)	91.6 (20.3)
Body mass index, kg/m^2	32.9 (6.3)	32.8 (5.9)	32.8 (6.1)
Waist circumference, cm	108.6 (14.3)	108.5 (16.7)	108.6 (15.5)

Abbreviations: N: number of subjects, %: proportion of subjects, SD: standard deviation, BMI: Body Mass Index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, FPG: fasting plasma glucose, RI: renal impairment, sema: semaglutide.

有効性の結果：

本試験では、メトホルミンで十分なコントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として、エンパグリフロジン25 mgと比較した経口セマグルチド14 mgの有効性を推定した。治療方針estimand（ITTの原則）は主要estimandであり、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含めたエンパグリフロジン25 mgと比較した経口セマグルチド14 mgの治療効果を反映している。仮想estimand（on-treatmentの原則）は、レスキュー治療薬の影響を排除した上で、治験薬の投与を受けた被験者における治療効果を反映した。検証的評価は治療方針estimandに基づき行った。

血糖コントロール（主要目的）

血糖エンドポイントの結果は表 3 に提示し、結論は以下に要約する。

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）

- メトホルミンで十分なコントロールが得られていない患者において、HbA1c の低下についてエンパグリフロジン 25 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の優越性が検証された。事前に規定した感度分析によりこの結論が支持された。

HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c に対する治療効果の推定値は、エンパグリフロジン 25 mg よりも経口セマグルチド 14 mg で大きかった。

26 週及び 52 週において、HbA1c におけるエンパグリフロジン 25 mg と比較した経口セマグルチド 14 mg の効果の推定値は、治療方針 estimand と仮想 estimand で同様であった。

血糖コントロールに関連した有効性のその他のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- HbA1c における経口セマグルチド 14 mg のエンパグリフロジン 25 mg に対する優越性は、血糖コントロールに関連するセカンダリーエンドポイントによって裏付けされた。
- 米国糖尿病学会（ADA）及び米国臨床内分泌学会（AACE）の HbA1c 治療目標値を達成した被験者、ならびに 2 つの複合エンドポイントを達成した被験者は、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。目標値達成に関するオッズは、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
- エンパグリフロジン 25 mg 群よりも経口セマグルチド 14 mg 群で、レスキュー治療薬を含む追加の糖尿病薬を使用した被験者が少なかった。しかし、これらの薬剤を開始するまでの時間に投与群間で統計的有意差はなかった。
- 空腹時血糖値は、経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群で同様に減少した。統計的に有意な違いはみられなかった。
- 7 点血糖自己測定値の平均及び食後血糖増加量（血糖自己測定に基づく）の平均については、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意な改善がみられた。52 週において、食後血糖増加量の平均について、経口セマグルチド 14 mg 群では統計的に有意な低下がみられた（ただし、26 週では投与群間で同様であった）。
- 空腹時グルカゴン、空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン及び HOMA-B は、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に改善した。HOMA-IR はエンパグリフロジン 25 mg 群で統計的に有意に改善した。空腹時プロインスリンについては、投与群差はみられなかった。

表 3：血糖エンドポイントの結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Empa 25 mg
Number of subjects	411	410
HbA1c (%) - primary endpoint		
Baseline (mean, (SD)) [1]	8.1 (0.9)	8.1 (0.9)
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 26 (%-points)	-1.3	-0.9
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-0.4 [-0.6; -0.3], p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 26 (%-points)	-1.4	-0.9
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-0.5 [-0.7; -0.4], p-value: <0.0001	
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 52 (%-points)	-1.3	-0.9
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-0.4 [-0.5; -0.3], p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 52 (%-points)	-1.3	-0.8
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-0.5 [-0.7; -0.4], p-value: <0.0001	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 52		
Subjects (%) achieving HbA1c <7% [1]	66.1	43.2
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	2.71 [1.99; 3.69], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c =<6.5% [1]	47.4	21.7

Estimated odds ratio [95% CI] [2]	3.36 [2.43; 4.66], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and without body weight gain [1]	55.7	39.0
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	2.03 [1.50; 2.74], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c reduction >=1%-point and weight loss >=3% [1]	42.7	26.4
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	2.10 [1.54; 2.87], p-value: <0.0001	
Fasting plasma glucose (mmol/L)		
Baseline (mean, SD)) [1]	9.52 (2.4)	9.66 (2.2)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-2.01	-2.09
Estimated treatment difference (mmol/L [95% CI])	0.08 [-0.20; -0.36], p-value: 0.5759	
SMPG - mean 7-point profile (mmol/L)		
Baseline (mean (SD)) [1]	10.2 (2.4)	10.2 (2.2)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-2.3	-2.0
Estimated treatment difference (mmol/L [95% CI]	-0.3 [-0.5; -0.0], p-value: 0.0328	
SMPG - mean postprandial increment over all meals		
Baseline (mean (SD)) [1]	1.9 (1.7)	2.1 (1.8)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-0.7	-0.3
Estimated treatment difference (mmol/L [95% CI])	-0.4 [-0.6; -0.2], p-value: 0.0003	
Fasting C-peptide (nmol/L)		
Baseline (mean (SD)) [1]	0.863 (50.0)	0.902 (39.4)
Ratio to baseline at week 52 (nmol/L) [2]	1.09	0.94
Estimated treatment ratio (nmol/L [95% CI])	1.16 [1.11; 1.22], p-value: <0.0001	
Fasting insulin (pmol/L)		
Baseline (mean (SD)) [1]	81 (68.8)	85 (57.6)
Ratio to baseline at week 52 (pmol/L) [2]	1.03	0.79
Estimated treatment ratio(pmol/L [95% CI])	1.31 [1.21; 1.41], p-value: <0.0001	
Fasting pro-insulin (pmol/L)		
Baseline (mean (SD)) [1]	24.1 (100)	26.5 (85.5)
Ratio to baseline at week 52 (pmol/L) [2]	0.74	0.71
Estimated treatment ratio (pmol/L [95% CI])	1.05 [0.96; 1.14], p-value: 0.3034	
Fasting glucagon (pg/mL)		
Baseline (mean (SD)) [1]	94 (30.6)	93 (31.9)
Ratio to baseline at week 52 (pg/mL) [2]	0.89	0.95
Estimated treatment ratio (pg/mL [95% CI])	0.94 [0.90; 0.97], p-value: 0.0008	
HOMA-IR (insulin resistance) (%)		
Baseline (mean (SD)) [1]	4.6 (73.2)	4.9 (64.3)
Ratio to baseline at week 52 (%) [2]	0.81	0.61
Estimated treatment ratio (% [95% CI])	1.32 [1.22; 1.43], p-value: <0.0001	
HOMA-B (beta-cell function) (%)		
Baseline (mean (SD)) [1]	40.3 (86.8)	41.8 (76.1)
Ratio to baseline at week 52 (%) [2]	1.63	1.20
Estimated treatment ratio (% [95% CI])	1.36 [1.25; 1.49], p-value: <0.0001	
Additional anti-diabetic medication - treatment policy estimand		
Subjects initiating treatment (N (%)) [1]	52 (12.7%)	56 (13.7%)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]	0.85 [0.60; 1.20)], p-value: 0.3552	
Rescue medication - hypothetical estimand		
Subjects initiating treatment (N (%))[1]	31 (7.5%)	44 (10.7%)
Time to initiation (HR, [95%CI]) [2]	0.75 [0.47; 1.19], p-value: 0.2250	

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio.

体重（副次的目的）
体重に関連したエンドポイントの結果は表 4 に提示し、結論は以下に要約する。

体重のベースラインから 26 週までの変化量（kg）（検証的セカンダリーエンドポイント）
- 体重の減少について、エンパグリフロジン 25 mg に対する経口セマグルチド 14 mg の優越性は検証されなかった。事前に規定した感度分析により本結論が支持された。

体重のベースラインから 52 週までの変化量（kg）（補足的セカンダリーエンドポイント）
- 体重に対する治療効果は、仮想 estimand のみについて、エンパグリフロジン 25 mg と比較して経口セマグルチド 14 mg で大きかった。

経口セマグルチド 14 mg とエンパグリフロジン 25 mg による治療により、体重減少が認められた。いずれの estimand でも、26 週における体重減少に投与群間で違いはみられなかった。52 週では、2 つの estimand 間で異なる結果となった。仮想 estimand についてのみ、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して、経口セマグルチド 14 mg 群で体重減少は統計的に有意に大きかった。

体重に関連したその他のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）
- 体重減少率 5%以上を達成した被験者の割合は両群で同程度であった。体重減少率 10%以上を達成した被験者は、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。目標値達成に関するオッズは、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
- 26 週におけるウエスト周囲径の減少は、経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかった（52 週の結果は異なる）。
- 体重（%）及び BMI の変化量に統計的有意差はみられなかった。

表 4：体重に関連したエンドポイントの結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 14 mg	**Empa 25 mg**
Number of subjects	411	410
Body weight (kg) - secondary endpoint		
Baseline (mean), SD)) [1]	91.9 (20.5)	91.3 (20.1)
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 26 (kg)	-3.8	-3.7
Estimated treatment difference (kg [95% CI])	-0.1 [-0.7; 0.5], p-value: 0.7593	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 26 (kg)	-4.2	-3.8
Estimated treatment difference (kg [95% CI])	-0.4 [-1.0; 0.1], p-value: 0.6231	
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 52 (kg)	-3.8	-3.6
Estimated treatment difference (kg [95% CI])	-0.2 [-0.9; 0.5], p-value: 0.1358	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 52 (kg)	-4.7	-3.8
Estimated treatment difference (kg [95% CI])	-0.9 [-1.6; -0.2], p-value: 0.0114	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 52		
Subjects (%) achieving body weight reduction >=5% [1]	40.4	39.2
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	1.04 [0.78; 1.39], p-value: 0.7801	
Subjects (%) achieving body weight reduction >=10% [1]	15.0	7.8
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	2.05 [1.28; 3.28], p-value: 0.0028	
Body weight (% change)		

Baseline (mean (SD)) [1]	-0.84 (1.77)	-1.57 (1.72)
Change at week 52 (%) [2]	-4.2	-4.0
Estimated treatment difference (kg/m2) [95% CI])	-0.2 [-1.0; 0.6], p-value: 0.6171	
Body mass index (kg/m2)		
Baseline (mean (SD)) [1]	32.9 (6.3)	32.8 (5.9)
Change at week 52 (kg/m2) [2]	-1.4	-1.3
Estimated treatment difference (kg/m2) [95% CI])	-0.1 [-0.3; 0.2], p-value: 0.4894	
Waist circumference (cm)		
Baseline (mean (SD)) [1]	108.6 (14.3)	108.5 (16.7)
Change at week 52 (cm) [2]	-3.5	-2.9
Estimated treatment difference (cm [95% CI])	-0.6 [-1.4; 0.2], p-value: 0.1488	

[1]: observed values; [2]: estimated values; %: proportion of subjects.

有効性のその他の補足的セカンダリーエンドポイント

有効性のその他の補足的エンドポイントの結果は表 5 に提示し、結論は以下に要約する。

- 空腹時脂質は、経口セマグルチド 14 mg 群においてベースラインから概ね改善した。総コレステロール及び LDL コレステロールについて、経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意な改善がみられた。VLDL コレステロール及びトリグリセリドにおいて投与群間で差はみられなかった。HDL コレステロールは、エンパグリフロジン 25 mg 群で統計的に有意な改善がみられた。
- C-反応性タンパクは、経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意な低下がみられた。

表 5：空腹時血中脂質及び C-反応性タンパクに関連した結果－最大の解析対象集団

	Oral sema 14 mg	**Empa 25 mg**
Number of subjects	411	410
Other endpoints - treatment policy estimand		
Fasting blood lipids - week 52		
Total cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	4.52 (23.5)	4.64 (23.8)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.97	1.02
Estimated treatment ratio	0.95 [0.93; 0.97], p-value: <0.0001	
LDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	2.41 (44.6)	2.52 (36.3)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.96	1.03
Estimated treatment ratio	0.94 [0.90; 0.98], p-value: 0.0015	
HDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	1.14 (22.2)	1.15 (24.1)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.01	1.06
Estimated treatment ratio	0.95 [0.93; 0.97], p-value: <0.0001	
VLDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	0.79 (48.8)	0.81 (48.6)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.90	0.90
Estimated treatment ratio	0.99 [0.94; 1.05], p-value: 0.8167	
Triglycerides (mmol/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	1.78 (52.8)	1.83 (52.4)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.89	0.90
Estimated treatment ratio	0.98 [0.93; 1.04], p-value: 0.5379	
C-reactive protein (mg/L)		
Baseline (geom. mean (CV)) [1]	2.63 (172.4)	2.73 (169.5)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.67	0.91
Estimated treatment ratio	0.74 [0.65; 0.84], p-value: <0.0001	

[1]: observed values; [2]: estimated values; geom: geometric; CV: coefficient of variation

患者報告アウトカム

- SF-36v2（アキュート版）では、全体的健康感のスコア、社会生活機能のスコア、身体的側面の QOL サマリースコア及び日常役割機能（精神）のスコアのベースラインからの変化量は、経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に高かった。
- CoEQ については、26 週及び 52 週において、経口セマグルチド 14 mg 群で craving control のスコアが統計的に有意に改善した。さらに、項目 1、4、9、17 及び 19 のスコアは、経口セマグルチド 14 mg で統計的に有意に改善した（ベースラインから 26 週及び／又は 52 週まで）。

安全性の結果：

本 52 週試験では、2 型糖尿病患者に対する経口セマグルチド 14 mg の 1 日 1 回投与は、エンパグリフロジン 25 mg の 1 日 1 回投与と比較して安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。安全性及び忍容性のプロファイルは、その他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

安全性の評価には、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断まで長い潜伏期間があった可能性のある事象の種類については、in-trial 観察期間を用いた。

安全性で注目すべき領域を含む有害事象

有害事象（事前に規定した安全性で注目すべき領域を含む）の要約は表 6 に提示する。

- 有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群で同様であった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の事象はほとんどなかった。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群で同様であり、様々な基本語及び器官別大分類に分布しており、特定の事象が多く発現することはなかった。
- エンパグリフロジン 25 mg 群 1 例が治験薬投与開始から 268 日に死亡した（死因未確定）。
- 有害事象のため治験薬の投与を早期に中止した被験者は、エンパグリフロジン 25 mg 群よりも経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。この差は胃腸障害の有害事象によるものだった。
- 胃腸障害の有害事象を報告した被験者は、エンパグリフロジン 25 mg 群よりも経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。この差は、悪心、下痢、嘔吐、便秘ならびに異なる種類の腹痛又は腹部不快感の事象の多さによるものであり、最も高頻度で発現した事象は悪心であった〔経口セマグルチド 14 mg 群 19.8% vs. エンパグリフロジン 25 mg 群 2.4%〕。悪心のほとんどは軽度又は中等度であった。
- 新生物を報告した被験者の割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で多かった。新生物の事象を個別評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。
- 糖尿病網膜症に関連する有害事象及び合併症を報告した被験者の割合は、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で高かった。すべての事象は非重篤で治療は不要であった。
- その他の安全性で注目すべき領域において、投与群間で違いはみられなかった。

表 6：安全性で注目すべき領域を含む有害事象－安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Empa 25 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	410				409			
Exposure time (years) - OT	400				420			
Observation time (years) - IT	441				439			
Overview of adverse events								
Total number of events - OT	289	(70.5)	1022	256	283	(69.2)	948	226
Serious adverse events - OT	27	(6.6)	41	10	37	(9.0)	56	13
Non-serious adverse events - OT	286	(69.8)	981	245	275	(67.2)	892	212
Severe - OT	24	(5.9)	34	9	23	(5.6)	39	9
Probable related [1] - OT	102	(24.9)	199	50	59	(14.4)	90	21
Fatal - IT	0				1	(0.2)	1	0

Drug withdrawn - OT	44 (10.7)	83	21	18 (4.4)	30	7
Safety focus areas [2]						
Gastrointestinal disorders - OT	165 (40.2)	339	85	56 (13.7)	90	21
Renal disorders - OT	4 (1.0)	4	1	3 (0.7)	3	1
Hepatic disorders - OT	9 (2.2)	10	3	9 (2.2)	11	3
Gallbladder-related disorders - OT	3 (0.7)	4	1	7 (1.7)	8	2
Pancreatitis - OT	2 (0.5)	2	1	1 (0.2)	1	0
Cardiovascular disorders - IT	20 (4.9)	28	6	31 (7.6)	39	9
Neoplasms - IT	24 (5.9)	39	9	13 (3.2)	18	4
Malignant neoplasms - IT	7 (1.7)	10	2	2 (0.5)	2	0
Diabetic retinopathy [3] - IT	14 (3.4)	14	3	5 (1.2)	5	1
Lactic acidosis - OT	1 (0.2)	1	0	1 (0.2)	1	0
Immunogenicity - OT	10 (2.4)	11	3	15 (3.7)	18	4
Rare events - IT	8 (2.0)	10	2	12 (2.9)	13	3
Overdose - OT	2 (0.5)	2	1	3 (0.7)	3	1
Medication errors - OT	2 (0.5)	2	1	3 (0.7)	3	1
Abuse and misuse - OT	0			0		
Susp. trans. of infectious agent - OT	0			0		

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events; [3]: diabetic retinopathy and related complications
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial; Susp. trans.: suspected transmission.

低血糖

低血糖を報告した被験者の割合は、経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群で同様であった（表 7）。各投与群で 1 例が重大な低血糖を発現した。

表 7：低血糖ー安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg				Empa 25 mg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	410				409			
Exposure time (years)	400				420			
Severe or BG-confirmed symptomatic [1]	7	(1.7)	10	3	8	(2.0)	9	2
Estimated odds ratio [2]	0.87 [0.34; 2.26], p-value: 0.7764							
ADA classification [1]	45	(11.0)	115	29	39	(9.5)	91	22
Severe	1	(0.2)	1	0	1	(0.2)	1	0

[1]: observed values; [2]: estimated values; BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode; E: number of episodes; R: episodes per 100 years of exposure; ADA: American Diabetes Association.

臨床検査項目

アミラーゼ及びリパーゼはいずれの投与群においても増加した。52 週におけるリパーゼの増加は、エンパグリフロジン 25 mg 群と比較して経口セマグルチド 14 mg 群で統計的に有意に大きかったが、アミラーゼには投与群間に統計的有意差はみられなかった（表 8）。

表 8：アミラーゼ及びリパーゼー安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Empa 25 mg
Amylase (U/L) - OT		
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	52 (43.9)	51 (42.2)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.13	1.11
Estimated treatment ratio	1.02 [0.98; 1.06], p-value: 0.3563	

Lipase (U/L) - OT		
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	33 (67.6)	34 (55.9)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.27	1.08
Estimated treatment ratio	1.17 [1.09; 1.26], p-value: <0.0001	

[1]: observed values; [2) estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.

その他の臨床検査パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった。経口セマグルチド 14 mg による乳酸値の上昇は認められず、経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群との間に差はみられなかった。また、SNAC への曝露と乳酸値に関係は認められなかった。

バイタルサイン

52 週ではいずれの投与群においても血圧は低下した。その低下は小さく、経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群で統計的に有意な違いはなかった（表 9）。経口セマグルチド 14 mg 群では、脈拍数は初期に増加がみられ、以降は減少し、52 週にはベースライン値に戻った。エンパグリフロジン 25 mg 群では、52 週に脈拍数の減少がみられた（-2 泊／分）。投与群間の差は統計的に有意であった（表 9）。

表 9：血圧及び脈拍数－安全性解析対象集団

	Oral sema 14 mg	Empa 25 mg
Systolic blood pressure (mmHg) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	132 (15)	132 (15)
Change at week 52 [2]	-5	-4
Estimated treatment difference	-1 [-2; 1], p value: 0.5731	
Diastolic blood pressure (mmHg) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	81 (9)	80 (9)
Change at week 52 [2]	-2	-3
Estimated treatment difference	0 [-1; 2], p-value: 0.5284	
Pulse rate (beats/min) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	72 (10)	74 (10)
Change at week 52 [2]	0	-2
Estimated treatment difference	2 [1; 3], p-value: 0.0004	

[1]: observed values; [2) estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix.

抗セマグルチド抗体

2 例がベースライン後に 1 回、抗セマグルチド抗体陽性であった。交叉抗体又は GLP-1 に対し in-vitro での中和作用を示す交叉抗体に関して陽性であった被験者はいなかった。

心電図、眼の検査及び身体所見

心電図の結果には経口セマグルチド 14 mg 群とエンパグリフロジン 25 mg 群間で差はみられなかった。眼の検査では、「異常、臨床的に問題あり」の判定、又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）が認められた被験者の割合は低く、投与群間で違いはなかった。

身体所見については、「異常、臨床的に問題あり」の判定、又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）が認められた被験者の割合は低く、投与群間で違いはなかった。

全体の結論： メトホルミンにより十分なコントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象とした実薬対照の本試験は、血糖コントロールの改善について、エンパグリフロジン25 mgに対する経口セマグルチド14 mgの優越性が検証された（26週）。体重減少についての優越性は検証されなかった（26週）。 52 週間の本試験では、経口セマグルチド 14 mg は、エンパグリフロジン 25 mg と比較して安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。安全性及び忍容性のプロファイルは、その他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（1996 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.35.1. NN9924-4257

2.7.6.35.1.1 臨床試験概要：

治験依頼者の名称： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address:clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： 経口セマグルチド 3 mg/7 mg/14 mg	
有効成分の名称： セマグルチド、NNC0113-0217	
治験 ID：NN9924-4257	
clinicaltrials.gov identifier： NCT02849080 Paediatric status： EMEA-001441-PIP02-15	UTN：U1111-1177-5103 IND number：114,464 EudraCT number：2015-005593-38
治験の標題： PIONEER 7 – Flexible dose adjustment 2 型糖尿病患者を対象とした、臨床評価に基づくフレキシブルな用量調節による経口セマグルチド及びシタグリプチンの有効性及び安全性の比較検討 52 週間（52 週間の延長期間あり）、無作為割り付け、非盲検、実薬対照試験 本臨床試験概要では 52 週間の主要期間について報告する。	
治験責任医師名： 本試験では、81 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。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）」に任命された。 • [redacted] • [redacted]	
治験実施施設： 本試験の主要期間は以下の 10 ヵ国の 81 施設で実施された： アルゼンチン：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） オーストリア：3 施設（スクリーニング実施施設）／3 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ベルギー：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ブラジル：2 施設（スクリーニング実施施設）／2 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） エジプト：4 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） ノルウェー：5 施設（スクリーニング実施施設）／4 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 韓国：7 施設（スクリーニング実施施設）／7 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） スイス：8 施設（スクリーニング実施施設）／8 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） トルコ：8 施設（スクリーニング実施施設）／8 施設（被験者の無作為割り付け実施施設） 米国：34 施設（スクリーニング実施施設）／31 施設（被験者の無作為割り付け実施施設）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。	

治験期間： 開始日：2016 年 9 月 20 日 終了日（主要）：2018 年 2 月 28 日 終了日（国際）： 終了日（主要期間）：2018 年 3 月 28 日 本臨床試験概要の cut-off date（2018 年 5 月 15 日）時点では延長期間は継続中であった。	開発のフェーズ： 第 3a 相

Cut-off date：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 5 月 15 日（主要期間の Cut-off date）時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

報告書作成日：
2018 年 11 月 13 日

本試験の科学的背景及び根拠：
本試験は、試験への組入れ時に 1～2 種類の経口糖尿病薬で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、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン（100 mg）と比較してフレキシブルな用量調節による経口セマグルチド（3、7、14 mg）の臨床的効果を評価するためにデザインされた。本試験は、第 3a 相開発プログラム（PIONEER）の一部として実施された。フレキシブルな投与法の目的は、実臨床に近い状況を想定して各被験者に最適な投与量で治療を行い、医師が 2 型糖尿病患者に経口セマグルチドを使用する際の指針となるデータを得ることであった。
試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：
主要期間
主要目的
- 2 型糖尿病患者を対象として、臨床評価に基づくフレキシブルな用量調節による経口セマグルチドの 1 日 1 回投与及びシタグリプチンの 1 日 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を 1～2 種類の経口糖尿病薬併用下で比較する。

副次的目的：
- 2 型糖尿病患者を対象として、臨床評価に基づくフレキシブルな用量調節による経口セマグルチドの 1 日 1 回投与及びシタグリプチンの 1 日 1 回投与の体重に対する効果を 1～2 種類の経口糖尿病薬併用下で比較する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、臨床評価に基づくフレキシブルな用量調節による経口セマグルチドの 1 日 1 回投与及びシタグリプチンの 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性を 1～2 種類の経口糖尿病薬併用下で比較する。

本試験の延長期間の目的については、延長期間に移行した被験者の試験期間全体の結果を報告する臨床試験概要に別途記載する。

Estimand
事前に規定した 2 つの estimand（治療方針 estimand 及び仮想 estimand）について、有効性に関連するエンドポイントを評価した。これらの estimand は、経口セマグルチドの治療効果について、試験目的の異なる側面に対応するために規定した。各 estimand の目的を以下に示す。
有効性の各エンドポイントについて、主要 estimand（治療方針 estimand）及び副次的 estimand（仮想 estimand）を治験実施計画書で定義した。
主要 estimand（治療方針）は、治験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り

付けされた被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含む治療効果（フレキシブルな投与法による経口セマグルチド vs.シタグリプチン 100 mg）を評価する（intention-to-treat の原則）。この estimand は、経口セマグルチドの集団レベルでの治療効果の推定を目的としている。

副次的 estimand（仮想）は、すべての無作為割り付けされた被験者を対象とし、すべての被験者が治験薬の投与を継続し、レスキュー治療薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果（フレキシブルな投与法による経口セマグルチド vs.シタグリプチン 100 mg）を評価する（on-treatment の原則）。この仮想 estimand は、レスキュー治療薬による交絡を排除した上で達成可能な治療効果の推定を目的とする。これは、個別の患者にあてはまるシナリオの一つを反映している。

治験方法：

本試験は、52 週間の主要期間及び 52 週間の延長期間で構成された。本臨床試験概要では主要期間について記載し、延長期間に移行した被験者の試験期間全体の結果は、別の臨床試験概要に記載する。主要期間は、52 週間、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、多国籍、2 群試験であり、試験への組入れ時に 1～2 種類の経口糖尿病薬で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て、フレキシブルな用量調節による経口セマグルチド（3、7、14 mg）の 1 日 1 回投与及びシタグリプチン（100 mg）の有効性及び安全性を比較した。

本試験の主要期間は、2 週間のスクリーニング期間、52 週間の投与期間、5 週間の事後調査期間（延長期間に移行しない被験者）で構成された。主要期間における各被験者の最大の総試験参加期間は、延長期間に移行した被験者では 54 週間、延長期間に移行しない患者では 59 週間であった。被験者をフレキシブルな投与法による経口セマグルチド（3、7、14 mg）の 1 日 1 回投与又はシタグリプチン（100 mg）の 1 日 1 回投与のいずれかに 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治療（SU あり／なし）により層別化した。

経口セマグルチド群に無作為割り付けされた被験者は、開始用量を 3 mg として、この用量を 8 週間維持し、その後、各被験者の HbA1c の反応（治療目標値である HbA1c 7.0%未満の達成）及び忍容性（悪心又は嘔吐の発現）に基づき、用量調節基準に従って 8 週間ごとに経口セマグルチドの用量を調節した。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に治験薬を 1 日 1 回服用するように指導された。シタグリプチン 100 mg 群に無作為割り付けされた被験者は、治験期間を通じて同じ用量を維持した。

主要期間では、被験者は治験実施施設に 10 回来院することとした。加えて、無作為割り付けの 4 週間後に治験責任医師との 1 回の電話コンタクトが予定された。被験者が治験薬の投与を継続するようにあらゆる努力がなされた。被験者は自由意思によりいつでも治験への参加を中止することができ、治験責任医師の判断により安全性の懸念のため早期に治験薬の投与を中止することが可能であった。早期に治験薬の投与を中止した被験者や追加の糖尿病薬を開始した被験者を含め、無作為割り付けされたすべての被験者のデータを収集するためのあらゆる努力がなされた。

計画及び解析された被験者数：

計 500 例が無作為割り付けされるように計画された。804 例がスクリーニングを受け、504 例が無作為割り付けされた。

全体として、無作為割り付けされた被験者の 96.2%が本試験の主要期間を完了した。

表 1：被験者の内訳

	Oral sema flex N (%)	Sita 100 mg N (%)	Total N (%)
Screened			804
Screening failures			300 (37.3)
Randomised	253	251	504
Exposed	253 (100)	250 (99.6)	503 (99.8)
Analysis sets			
Full analysis set	253 (100)	251 (100)	504 (100)
Safety analysis set	253 (100)	250 (99.6)	503 (99.8)
Treatment completers [1]	211 (83.4)	228 (90.8)	439 (87.1)
Without rescue medication	203 (80.2)	190 (75.7)	393 (78.0)
With rescue medication	8 (3.2)	38 (15.1)	46 (9.1)
Premature trial product discontinuation - primary reason	42 (16.6)	23 (9.2)	65 (12.9)
Exposed			
Adverse event(s)	22 (8.7)	10 (4.0)	32 (6.3)
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (1.2)
Intention of becoming pregnant	0	0	0
Participation in another clinical trial [2]	0	0	0
Calcitonin value >=100 ng/L	0	0	0
Subject withdrawal from trial	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
Pregnancy	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Other	12 (4.7)	9 (3.6)	21 (4.2)
Not exposed			
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Trial completers [3]	241 (95.3)	244 (97.2)	485 (96.2)
Completed treatment	211 (83.4)	227 (90.4)	438 (86.9)
Discontinued trial product	30 (11.9)	17 (6.8)	47 (9.3)
Withdrawal from trial - primary reason	12 (4.7)	7 (2.8)	19 (3.8)
Lost to follow-up	7 (2.8)	4 (1.6)	11 (2.2)
Withdrawal by subject	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (1.2)
Other	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Died	0	2 (0.8)	2 (0.4)

'[1]': subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; '[2]': simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; '[3]': subjects who attended the final scheduled visit; 'primary reason': according to the end-of-trial form; 'Rescue medication': use of new anti-diabetic medication as add-on to trial product and used for more than 21 days with the initiation at or after randomisation and before last day on trial product, and/or intensification of anti-diabetic medication (a more than 20% increase in dose relative to baseline) for more than 21 days with the intensification at or after randomisation and before last day on trial product;
N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects except for screening failures where it is proportion of screened subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について文書による同意が得られている。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性（韓国のみ：同意取得時点で 19 歳以上の男性又は女性）。スクリーニングの 90 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている。HbA1c：7.5%以上、9.5%以下（58 mmol/mol 以上、80 mmol/mol 以下）。治療目標値が HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満である（治験責任医師の判断による）。スクリーニング前 90 日の間に、一定用量の 1～2 種類の経口糖尿病薬〔メトホルミン、スルホニルウレア薬（SU）、ナトリウム・グルコース共役輸送体 2

（SGLT-2）阻害薬、チアゾリジンジオン（TZD）〕による治療を受けている。

主な除外基準：妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（国内の規制又は慣習に基づくもの）を行わない女性被験者。スクリーニング前 90 日の間に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者。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する可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN 2）又は甲状腺髄様癌（MTC）の家族歴又は既往歴を有する被験者。急性又は慢性膵炎の既往歴を有する被験者。治験薬の吸収に影響する可能性がある胃の大手術（例：胃亜全摘術及び胃全摘術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術）の既往歴を有する被験者。スクリーニング及び無作為割り付け前 180 日の間に、心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、もしくは不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者。ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に分類される被験者。スクリーニング時点で、冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍超の被験者。CKD-EPI 式により推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者。スクリーニング前 90 日の間に、選択基準に記載されている薬剤以外の糖尿病又は肥満に対する治療薬の投与を受けた被験者〔ただし、急性疾患に対する短期間（合計 14 日以内）のインスリン治療は除く〕。緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症を有する被験者（無作為割り付け前 90 日の間に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査により確認する）。悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、及び上皮内癌を除く）の既往歴（過去 5 年以内）を有する又は併発している被験者。糖尿病ケトアシドーシスの既往歴を有する被験者。

主な中止・脱落基準：同意の撤回、追跡不能、死亡。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1 日 1 回投与の経口セマグルチド錠（3、7、14 mg）は、錠剤ごとに SNAC 300 mg を含有している。すべての経口セマグルチド錠は外観が同一であった。被験者は空腹状態でその日の最初の食事の 30 分以上前に、コップ半分以下の水と共に経口セマグルチドを 1 日 1 回服用するように指導された。

経口セマグルチドのロット番号（有効期限）：

- 3 mg：F2RC002（2017 年 7 月 13 日）、F2RC003（2017 年 7 月 14 日）、F2RC026（2018 年 2 月 17 日）、F2RC045（2018 年 6 月 1 日）
- 7 mg：F2RC012（2018 年 2 月 24 日）、F2RC016（2018 年 2 月 26 日）、F2RC028（2018 年 8 月 25 日）、F2RC046（2018 年 12 月 5 日）
- 14 mg：F2RC017（2018 年 3 月 7 日）、F2RC024（2018 年 7 月 1 日）、F2RC030（2018 年 8 月 29 日）F2RC047（2018 年 12 月 7 日）

投与期間：

52 週間（主要期間）

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験者はシタグリプチン 100 mg（ジャヌビア®）を食事と関係なく 1 日 1 回服用するように指導された。

シタグリプチン（100 mg）のロット番号（有効期限）：361292（2019 年 3 月 31 日）

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：52 週に米国糖尿病学会（ADA）の目標値である HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満（はい／いいえ）

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから 52 週までの変化量（kg）

補足的セカンダリーエンドポイント：血糖コントロールに関連するエンドポイント（HbA1c 及び空腹時血糖値のベースラインから 52 週までの変化量、HbA1c 6.5%未満の治療目標値及び複合エンドポイントの達成、追加の糖尿病薬を開始するまでの時間）、体重に関連するエンドポイント〔体重のベースラインから 52 週までの変化率（%）、体容量指数（BMI）、ウエスト周囲径、体重減少の目標の達成〕、空腹時脂質のベースラインから 52 週までの変化量

評価基準：安全性 安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：治験薬投与下で発現した有害事象の件数、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件数、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有無、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、臨床検査項目（アミラーゼ、リパーゼ）
統計手法： 解析対象集団 主要期間では、ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した。 **最大の解析対象集団（FAS）**：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。被験者は無作為割り付けされた治験薬に基づく投与群に寄与する。 **安全性解析対象集団（SAS）**：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者は on-treatment 観察期間の大部分で実際に投与を受けた治験薬に基づく投与群に寄与する。 観察期間 有効性及び安全性の評価に関して、3 つの異なる観察期間を定義した。 • **In-trial 観察期間**：レスキュー治療薬の投与を開始又は治験薬の投与を早期に中止した後の期間を含む、主要期間において被験者が無作為割り付けされてから最終予定来院までの期間。 • **On-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後も含む、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。 • **レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間**：レスキュー治療薬の投与開始後を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。 有効性エンドポイントに対して、治療方針 estimand は in-trial 観察期間、仮想 estimand はレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき評価した。安全性エンドポイントは主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。用いる観察期間により、特定の解析にどのデータが寄与するかが決定された。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含まれた。ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。 症例数の算出 主要期間の症例数は、52 週の HbA1c 7.0%未満（はい／いいえ）について、治療方針 estimand を用いて、フレキシブルな投与法による経口セマグルチドのシタグリプチン 100 mg に対する優越性の検証の検出力について、90%以上を確保するように設定した。症例数の算出は、主に経口セマグルチド第 2 相試験（NN9924-3790）及びシタグリプチン第 3a 相試験の結果に基づいており、セマグルチド（皮下投与）第 3 相試験 SUSTAIN 2（NN9535-3626）の結果も参照した。500 例が 1:1 の比率で無作為割り付けされるように計画された。 主要期間におけるエンドポイント及び統計解析 検証的エンドポイント **プライマリーエンドポイント**：52 週に ADA の目標値である HbA1c 7.0%（53 mmol/mol）未満（はい／いいえ） プライマリーエンドポイントの主要解析では、治療方針 estimand について、FAS に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。主要解析では、投与群、地域及び層別因子を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いた。欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、多重補完法を用いて 52 週の欠測データを補完する pattern mixture モデルを用いた。治療方針 estimand について、主要解析の結論の安定性を検討するため、事前に規定した 2 つの感度分析（経口セマグルチド群の欠測値をシタグリプチン群の観測値に基づいて補完する対照群に基づく多重

補完解析、主要解析の統計的推論を覆すのに必要なペナルティの大きさを評価するための tipping point 解析）を実施した。
さらに、プライマリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。主要解析では、投与群、地域及び層別因子を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いた。マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）法による多重補完により、52 週までの欠測値を補完した。仮想 estimand については、感度分析として tipping point 解析を事前に規定した。

検証的セカンダリーエンドポイント：体重のベースラインから 52 週までの変化量（kg）
検証的セカンダリーエンドポイントの主要解析では、治療方針 estimand について、治療方針 estimand に対するプライマリーエンドポイントと同じ手法を用いたが、エンドポイントを 2 値にせず、ロジスティック回帰モデルではなく線形正規回帰モデルを用いた。共変量としてベースラインの HbA1c ではなくベースラインの体重を用いた。同じ感度分析を実施した。
さらに、検証的セカンダリーエンドポイントは、仮想 estimand について、FAS に含まれる被験者のレスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間のデータに基づき解析した。この解析では、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いた。この解析では、52 週までの計画来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。独立変数については、投与群、地域及び層別因子を固定効果、ベースライン値を共変量とし、いずれも来院内で入れ子（nested）にした。異なる被験者の測定値は独立であると仮定し、無構造共分散行列を用いた。仮想 estimand については、感度分析として tipping point 解析を事前に規定した。

統計的検定方法及び仮説
治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価における検定の多重性に対し、グラフィカルアプローチに基づく統計的検定手順を用い、第一種の過誤確率を強い意味で名目有意水準 5%に制御した。この検定方法では、オッズ比（プライマリーエンドポイント）又は群差の推定値（検証的セカンダリーエンドポイント）が対応する対立仮説を支持し、かつ主要解析の両側 p 値が局所両側有意水準を厳密に下回った場合に優越性が検証されたと判断することとした。仮想 estimand の解析では多重性の制御は行わなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント
全般的に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、各 estimand について解析された。連続値のエンドポイントは、検証的セカンダリーエンドポイントと同様の手法で解析し、2 値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手法で解析した。
安全性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主に on-treatment 観察期間に基づいて評価したが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。

表 2：被験者背景及びベースライン特性（FAS）

	Oral sema flex N (%)	Sita 100 mg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	253	251	504
Sex			
Female	108 (42.7)	111 (44.2)	219 (43.5)
Male	145 (57.3)	140 (55.8)	285 (56.5)
Age group (years)			
18 <= to < 65	187 (73.9)	180 (71.7)	367 (72.8)
65 <= to < 75	61 (24.1)	58 (23.1)	119 (23.6)
75 <= to < 85	5 (2.0)	12 (4.8)	17 (3.4)
85 <=	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Race			
White	195 (77.1)	186 (74.1)	381 (75.6)
Black or African American	22 (8.7)	25 (10.0)	47 (9.3)
Asian	34 (13.4)	38 (15.1)	72 (14.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)

	Oral sema flex Mean (SD)	Sita 100 mg Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age, years	57 (10)	58 (10)	57 (10)
Body weight, kg	88.9 (19.6)	88.4 (20.1)	88.6 (19.8)
BMI, kg/m^2	31.5 (6.5)	31.5 (6.1)	31.5 (6.3)
Waist circumference, cm	106 (15)	106 (15)	106 (15)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	97.0 (14.4)	95.3 (15.6)	96.2 (15.0)
HbA1c, %	8.3 (0.6)	8.3 (0.6)	8.3 (0.6)
HbA1c, mmol/mol	67.0 (6.3)	67.2 (6.5)	67.1 (6.4)
FPG, mmol/L	9.8 (2.4)	9.8 (2.6)	9.8 (2.5)
FPG, mg/dL	177.3 (42.4)	176.0 (46.1)	176.7 (44.3)
Diabetes, duration, years	8.6 (6.3)	9.0 (6.2)	8.8 (6.2)

Abbreviations: N: number of subject; %: proportion of subjects; SD: standard deviation; BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose; oral sema flex: oral semaglutide flexible dosing; sita: sitagliptin.

有効性の結果：
本試験では、1～2 種類の経口糖尿病薬で十分な血糖コントロールが得られていない被験者においてシタグリプチン 100 mg に対するフレキシブルな用量調節による経口セマグルチド（3、7、14 mg）の有効性を推定した。治療方針 estimand（ITT の原則）は主要 estimand であり、早期に治験薬の投与を中止したかどうかに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるあらゆる追加の糖尿病薬の効果を含むシタグリプチン 100 mg に対するフレキシブルな投与法による経口セマグルチドの治療効果を反映している。仮想 estimand（on-treatment の原則）は副次的 estimand であり、レスキュー治療薬の影響を排除した上で、治験薬の投与を受けた被験者における治療効果を反映している。検証的評価は治療方針 estimand に基づいた。

血糖コントロール（主要目的）
血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果を表 3 に示し、結論を以下に要約する。

52 週に HbA1c 7.0%未満（ADA の治療目標値）（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については、52 週に ADA の治療目標値である HbA1c 7.0%未満を達成した被験者において、シタグリプチン 100 mg に対するフレキシブルな用量調節による経口セマグルチド（3、7、14 mg）の優越性が検証された（治療方針 estimand）。事前に規定した感度分析によりこの結論は支持された。
  - 52 週に ADA の目標値を達成した被験者の割合は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で高く、目標達成に関するオッズは、フレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で統計的に有意に高かった。
- 結果及び結論は、治療方針 estimand 及び仮想 estimand で同様であった。

血糖コントロールに関連するその他の有効性エンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- ADA の HbA1c の治療目標値を達成した被験者におけるシタグリプチン 100 mg に対するフレキシブルな投与法による経口セマグルチドの優越性は、血糖コントロールに関連するセカンダリーエンドポイントによって裏付けられた。

治療方針 estimand に関する 52 週の結果：

- AACE の HbA1c の治療目標値及び 2 つの複合エンドポイントを達成した被験者は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で多かった。目標達成に関するオッズは、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で統計的に有意に高かった。
- HbA1c のベースラインから 52 週までの低下量は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で統計的に有意に大きかった。
- 空腹時血糖値は、シタグリプチン 100 mg と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチドで統計的に有意に改善した。

追加の糖尿病薬及びレスキュー治療薬を開始するまでの時間はシタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で長く、ハザード比はシタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で良好であった。

表 3：血糖コントロールに関連するエンドポイントの結果（FAS）

	Oral sema flex	Sita 100 mg
Number of subjects	253	251
HbA1c <7% (ADA treatment target) at week 52 – primary endpoint		
Treatment policy estimand		
Subjects (%) achieving HbA1c <7% [1]	58.3	25.2
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	4.40 [2.89; 6.70], p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand		
Subjects (%) achieving HbA1c <7% [1]	62.8	28.3
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	5.54 [3.54; 8.68], p-value: <0.0001	
Other secondary endpoints – treatment policy estimand – week 52		
Subjects (%) achieving HbA1c =<6.5% [1]	33.0	12.2
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	3.82 [2.32; 6.28], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c <7.0% without hypoglycaemia [3] and without body weight gain [1]	45.2	14.7
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	5.12 [3.21; 8.18], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving HbA1c reduction >=1%-point and weight loss >=3% [1]	34.8	10.5
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	4.70 [2.82; 7.84], p-value: <0.0001	
HbA1c (%)		
Baseline (mean, (SD)) [1]	8.3 (0.6)	8.3 (0.6)
Change at week 52 (%-points) [2]	-1.3	-0.8
Estimated treatment difference (%-points [95% CI])	-0.5 [-0.7; -0.4], p-value: <0.0001	
Fasting plasma glucose (mmol/L)		
Baseline (mean, (SD)) [1]	9.84 (2.35)	9.77 (2.56)
Change at week 52 (mmol/L) [2]	-2.22	-1.44
Estimated treatment difference (mmol/L [95% CI])	-0.78 [-1.20; -0.37], p-value: 0.0002	
Additional anti-diabetic medication – treatment policy estimand		
Subjects initiating treatment (N (%)) [1]	22 (8.7%)	47 (18.7%)
Time to initiation (HR, [95% CI]) [2]	0.58 [0.37; 0.91)], p-value: 0.0175	
Rescue medication – hypothetical estimand		
Subjects initiating treatment (N (%))[1]	8 (3.2%)	40 (15.9%)
Time to initiation (HR, [95%CI]) [2]	0.18 [0.09; 0.39], p-value: <0.0001	

[1]: observed values; [2]: estimated values; [3]: treatment-emergent severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes; N: number of subjects, %: proportion of subjects, HR: hazard ratio.

体重（副次的目的）

体重に関連するエンドポイントの結果を表 4 に示し、結論を以下に要約する。

体重（kg）のベースラインから 52 週までの変化量（検証的セカンダリーエンドポイント）

- 治療方針 estimand に基づいて、体重減少におけるフレキシブルな投与法による経口セマグルチドのシタグリプチン 100 mg に対する優越性が検証された。事前に規定された感度分析によりこの結論は支持された。
- 結果及び結論は、治療方針 estimand 及び仮想 estimand で同様であった。

体重に関連するその他のエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）

- 体重減少におけるフレキシブルな投与法による経口セマグルチドのシタグリプチン 100 mg に対する優越性は、体重に関連する有効性のセカンダリーエンドポイントによって裏付けられた。

治療方針 estimand に関する 52 週の結果：

- 体重減少率が 5%以上又は 10%以上を達成した被験者は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で多かった。体重減少の目標達成に関するオッズは、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で統計的に有意に高かった。
- 体重の変化率（%）、BMI 及びウエスト周囲径は、シタグリプチン 100 mg と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチドで統計的に有意に減少した。

表 4：体重に関連するエンドポイントの結果（FAS）

	Oral sema flex	Sita 100 mg
Number of subjects	253	251
Body weight (kg) - confirmatory secondary endpoint		
Baseline (mean, (SD)) [1]	88.9 (19.6)	88.4 (20.1)
Treatment policy estimand [2]		
Change at week 52 (kg)	-2.6	-0.7
Estimated treatment difference (kg, [95% CI])	-1.9 [-2.6; -1.2], p-value: <0.0001	
Hypothetical estimand [2]		
Change at week 52 (kg)	-2.9	-0.8
Estimated treatment difference (kg, [95% CI])	-2.2 [-2.9; -1.5], p-value: <0.0001	
Other secondary endpoints - treatment policy estimand - week 52		
Subjects (%) achieving body weight reduction >=5% [1]	27.0	12.1
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	2.71 [1.65; 4.45], p-value: <0.0001	
Subjects (%) achieving body weight reduction >=10% [1]	6.4	2.1
Estimated odds ratio [95% CI] [2]	3.63 [1.28; 10.31], p-value: 0.0156	
Body weight (% change)		
Change at week 52 (%) [2]	-2.9	-0.7
Estimated treatment difference (kg/m2), [95% CI])	-2.1 [-2.9; -1.4], p-value: <0.0001	
Body mass index (kg/m2)		
Baseline (mean (SD)) [1]	31.5 (6.5)	31.5 (6.1)
Change at week 52 (kg/m2) [2]	-0.9	-0.3
Estimated treatment difference (kg/m2), [95% CI])	-0.7 [-0.9; -0.4], p-value: <0.0001	
Waist circumference (cm)		
Baseline (mean, (SD)) [1]	105.8 (14.6)	105.9 (14.6)
Change at week 52 (cm) [2]	-2.4	-0.7
Estimated treatment difference (cm, [95% CI])	-1.7 [-2.6; -0.8], p-value: 0.0003	

[1]: observed values; [2]: estimated values; %: proportion of subjects.

その他の有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

その他の有効性の補足的エンドポイントの結果を表 5 に示し、結論を以下に要約する。

治療方針 estimand に関する 52 週の結果：

- 総コレステロール及びLDLコレステロールは、シタグリプチン100 mgと比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチドにより統計的に有意に改善した。中性脂肪及びHDLコレステロールについては投与群間で統計的有意差は認められなかった。

表5：空腹時血中脂質及びCRPに関する結果（FAS）

	Oral sema flex	Sita 100 mg
Number of subjects	253	251
Other endpoints - treatment policy estimand		
Fasting blood lipids - week 52		
Total cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean, (CV)) [1]	4.50 (24.6)	4.40 (23.5)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.96	1.00
Estimated treatment ratio	0.96 [0.93; 0.99], p-value: 0.0111	
LDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean, (CV)) [1]	2.43 (40.2)	2.36 (39.8)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.97	1.03
Estimated treatment ratio	0.94 [0.89; 0.99], p-value: 0.0259	
Triglycerides (mmol/L)		
Baseline (geom. mean, (CV)) [1]	1.73 (52.8)	1.78 (50.8)
Ratio to baseline at week 52 [2]	0.89	0.91
Estimated treatment ratio	0.97 [0.91; 1.04], p-value: 0.4301	
HDL cholesterol (mmol/L)		
Baseline (geom. mean, (CV)) [1]	1.13 (24.2)	1.10 (23.3)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.00	1.01
Estimated treatment ratio	0.99 [0.97; 1.02], p-value: 0.6181	

[1]: observed values; [2]: estimated values; geom: geometric

治療方針estimandに関する52週の結果：

- 患者報告アウトカム：
  - SF-36v2（アキュート版）については、個々のドメイン、「身体的側面のQOLサマリースコア」及び「精神的側面のQOLサマリースコア」において投与群間に統計的有意差は認められなかった。
  - 糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）では、「血糖値が望ましくないほど高いと感じたこと」（質問2）について、シタグリプチン100 mgと比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチドにより統計的に有意な改善がみられた。

安全性の結果：

52 週間の主要期間では、試験への組入れ時に 1～2 種類の経口糖尿病薬で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者において、フレキシブルな用量調節による経口セマグルチド（3、7、14 mg）又はシタグリプチン 100 mg の 1 日 1 回投与の安全性に問題はなく、良好な忍容性を示した。経口セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

安全性の評価では、治験薬投与下で発現した有害事象を反映する on-treatment 観察期間を主に用いた。死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。

有害事象（注目すべき安全性領域を含む）

有害事象（事前に規定した注目すべき安全性領域を含む）の要約を表 6 に示す。

- 有害事象を報告した被験者の割合は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で高く、その差は主にフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で胃腸障害の有害事象の発現が多かったことによるものであった。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象を報告した被験者の割合はフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群とシタグリプチン 100 mg 群で同様であり、有害事象は様々な基本語及び器官別大分類で報告された。
- シタグリプチン 100 mg 群の 2 例が主要期間中に死亡した。いずれもイベント判定委員会（EAC）により心血管死と判定された。
- 有害事象により治験薬投与を早期に中止した被験者は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で多く、その差は主にフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で胃腸障害の有害事象の発現が多かったことによるものであった。
- 胃腸障害の有害事象を報告した被験者の割合は、シタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で高く、その差は主にフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で悪心、下痢、腹痛、嘔吐及び消化不良の発現が多かったことによるものであった。このうち最も高頻度に報告されたものは悪心であった。胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。
- 肝障害に関連する有害事象、胆嚢関連障害、心血管障害、免疫原性に関連する有害事象及び稀な有害事象の発現は少なかったが、心血管障害及び稀な有害事象を報告した被験者はシタグリプチン 100 mg 群で多く、肝障害に関連する有害事象、胆嚢関連障害及び免疫原性に関連する有害事象を報告した被験者はフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で多かった。
- 悪性新生物を報告した被験者の割合はシタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で高かった。個別に詳細に検討した結果、経口セマグルチドに関する安全性の問題は認められなかった。
- その他の注目すべき安全性領域の有害事象には投与群間で差は認められなかった。

表 6：有害事象（注目すべき安全性領域を含む）（SAS）

	Oral sema flex N	(%)	E	R	Sita 100 mg N	(%)	E	R
Number of subjects	253				250			
Exposure time (years) - OT	238				247			
Observation time (years) - IT	259				257			
Overview of adverse events								
Total number of events - OT	197	(77.9)	768	323	172	(68.8)	519	210
Serious adverse events - OT	24	(9.5)	28	12	24	(9.6)	30	12
Non-serious adverse events - OT	194	(76.7)	740	311	168	(67.2)	489	198
Severe - OT	16	(6.3)	31	13	18	(7.2)	20	8
Probable related [1] - OT	66	(26.1)	151	63	7	(2.8)	9	4
Fatal - IT	0				2	(0.8)	2	1
Drug withdrawn - OT	22	(8.7)	35	15	8	(3.2)	13	
Safety focus areas [2]								
Gastrointestinal disorders - OT	111	(43.9)	246	103	45	(18.0)	77	31
Renal disorders - OT	1	(0.4)	1	0	1	(0.4)	1	0
Hepatic disorders - OT	12	(4.7)	13	5	6	(2.4)	6	2
Gallbladder-related disorders - OT	4	(1.6)	5	2	1	(0.4)	1	0
Pancreatitis - OT	0				0			
Cardiovascular disorders - IT	10	(4.0)	13	5	14	(5.6)	17	7
Hypovolemia - OT	0				1	(0.4)	1	0
Neoplasms - IT	19	(7.5)	21	8	8	(3.2)	8	3
Malignant neoplasms - IT	8	(3.2)	8	3	2	(0.8)	2	1
Diabetic retinopathy [3] - IT	6	(2.4)	7	3	6	(2.4)	6	2
Lactic acidosis - OT	0				0			
Immunogenicity - OT	12	(4.7)	13	5	10	(4.0)	10	4
Rare events - IT	3	(1.2)	4	2	5	(2.0)	7	3
Overdose - OT	0				0			
Medication errors - OT	0				0			
Abuse and misuse – OT	0				0			
Susp. trans. of infectious agent – OT	0				0			

[1]: related as judged by the investigator; [2]: based on pre-defined MedDRA searches among investigator reported adverse events; [3]: diabetic retinopathy and related complications
N: number of subjects with at least one event; %: proportion of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation (in-trial) or exposure (on-treatment); OT: on-treatment (= treatment emergent); IT: in-trial; Susp. trans.: suspected transmission.

低血糖

低血糖が発現した被験者の割合は、投与群間で同様であったが、低血糖の発現件数はシタグリプチン 100 mg 群と比較してフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群で多かった（表 7）。

- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖のリスク又はこれらの発現について、投与群間で統計的有意差は認められなかった。
- 主要期間中に ADA の定義による重大な低血糖は報告されず、ノボ ノルディスク社の定義による低血糖及び ADA の定義による低血糖の大部分は SU を併用している被験者で報告された。

表 7：低血糖—on-treatment（SAS）

	Oral sema flex N	(%)	E	R	Sita 100 mg N	(%)	E	R
Number of subjects	253				250			
Exposure time (years)	238				247			
Severe or BG-confirmed symptomatic [1]	14	(5.5)	34	14	14	(5.6)	22	9
Estimated odds ratio, [95% CI] [2]	1.02 [0.47; 2.18], p-value: 0.9647							
ADA classification [2]	51	(20.2)	242	102	53	(21.2)	195	79
Severe	0				0			

[1]: observed values; [2]: estimated values; The binary endpoint (if achieving treatment-emergent severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemic episodes) was analysed using a logistic regression model with treatment, strata, and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate. BG-confirmed: hypoglycaemic episode with a plasma glucose value < 3.1 mmol/L (56 mg/dL); N: number of subjects with at least one episode; %: proportion of subjects with at least one episode; E: number of episodes; R: episodes per 100 years of exposure; ADA: American Diabetes Association; CI: confidence interval; 'p-value': unadjusted two-sided p-value for test of no difference from 1.

臨床検査項目の評価

フレキシブルな投与法による経口セマグルチド又はシタグリプチン 100 mg の投与によりアミラーゼ及びリパーゼが増加した。

52 週において、アミラーゼ及びリパーゼの増加に投与群間で統計的有意差は認められなかった（表 8）。

表 8：アミラーゼ及びリパーゼ（SAS）

	Oral sema flex	Sita 100 mg
Amylase (U/L) - OT		
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	54 (46.6)	55 (43.8)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.13	1.08
Estimated treatment ratio	1.04 [0.99; 1.09], p-value: 0.1015	
Lipase (U/L) - OT		
Baseline (geometric mean (CV)) [1]	35 (69.5)	35 (64.4)
Ratio to baseline at week 52 [2]	1.21	1.13
Estimated treatment ratio	1.07 [0.98; 1.17], p-value: 0.1283	

[1]: observed values; [2) estimated values; Ratios to baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment, strata and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance matrix. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.

その他の臨床検査項目に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

バイタルサイン

フレキシブルな投与法による経口セマグルチド又はシタグリプチン 100 mg の投与により血圧がわずかに低下し、脈拍数がわずかに増加した（表 9）。52 週の血圧及び脈拍数の変化量に投与群間で統計的有意差は認められなかった。

表 9：血圧及び脈拍数（SAS）

	Oral sema flex	Sita 100 mg
Systolic blood pressure (mmHg) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	132 (15)	133 (17)
Change at week 52 [2]	-4	-2
Estimated treatment difference	-2 [-5; 0], p value: 0.0598	
Diastolic blood pressure (mmHg) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	80 (9)	81 (10)
Change at week 52 [2]	-1	-1
Estimated treatment difference	-0 [-2; 1], p-value: 0.7563	
Pulse rate (beats/min) - OT		
Baseline (Mean (SD)) [1]	74 (10)	77 (11)
Change at week 52 [2]	2	1
Estimated treatment difference	1 [-0; 3], p-value: 0.1312	

[1]: observed values; [2) estimated values; Changes from baseline were analysed using a mixed model for repeated measurements model with treatment, strata and region as categorical fixed effects and baseline value as covariate, all nested within visit, and an unstructured residual covariance
matrix.

心電図、眼の検査及び身体所見

心電図の結果にはフレキシブルな投与法による経口セマグルチド群とシタグリプチン 100 mg 群で差はみられなかった。

眼の検査において、「異常、臨床的に問題あり」と判定された、又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）がみられた被験者の割合は低く、投与群間で差はみられなかった。

身体所見について、「異常、臨床的に問題あり」と判定された、又は「異常、臨床的に問題あり」への変化（ベースラインから 52 週）がみられた被験者の割合は、身体所見のカテゴリを通じて低く、投与群間で差はみられなかった。

全体の結論：

本試験により、試験への組入れ時に 1～2 種類の経口糖尿病薬で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者において、52 週の血糖コントロールの改善及び体重の減少について、シタグリプチン 100 mg に対するフレキシブルな用量調節による経口セマグルチド（3、7、14 mg）の優越性が検証された。

52 週間の主要期間では、フレキシブルな投与法による経口セマグルチドの投与の安全性に問題はなく、忍容性は良好であり、安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン（2016 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。