

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	3
表目次	3
略語一覧.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	5
2.7.1.1.1 緒言.....	5
2.7.1.1.2 製剤の組成.....	6
2.7.1.1.3 生物学的同等性を検討する試験の根拠及び全般的なアプローチ	7
2.7.1.1.4 測定方法.....	9
2.7.1.1.4.1 セマグルチド濃度の測定	9
2.7.1.1.4.1.1 低濃度域のセマグルチド測定.....	9
2.7.1.1.4.2 抗体の測定	10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	18
2.7.1.3.1 主要な試験の特徴.....	18
2.7.1.3.1.1 NN9536-4590 試験.....	18
2.7.1.3.1.2 NN9535-4588 試験.....	20
2.7.1.3.2 各濃度の製剤間の生物学的同等性.....	22
2.7.1.3.2.1 セマグルチドの維持用量 2.4 mg 及び漸増用量 1.0 mg 及び 1.7 mg のための製剤 (NN9536-4590 試験に基づく)	22
2.7.1.3.2.2 セマグルチドの漸増用量 0.25 mg 及び 0.5 mg のための製剤 (NN9535-4588 試験に基づ く)	23
2.7.1.3.3 NN9536-4590 試験及び NN9535-4588 試験における薬力学的作用及び安全性.....	26
2.7.1.3.4 結論.....	29
2.7.1.4 付録.....	30
参考文献.....	31
2.7.1.4 付録	
2.7.1.4.1 セマグルチドのバイオアナリティカルレポートの概要	
2.7.1.4.2 セマグルチドの測定法のバリデーション	

図目次

	ページ
図 2.7.1.1-1	抗体分析の段階的なアプローチ 11
図 2.7.1.3-1	NN9536-4590 試験のデザイン 18
図 2.7.1.3-2	NN9535-4588 試験のデザイン 20
図 2.7.1.3-3	ベースラインからの体重変化率 (%) の推移 (NN9536-4590 試験) 27
図 2.7.1.3-4	治験薬投与下における「悪心」の発現時期及び持続期間 (NN9536-4590 試験) 28
図 2.7.1.3-5	治験薬投与下における「下痢」の発現時期及び持続期間 (NN9536-4590 試験) 28

表目次

	ページ
表 2.7.1.1-1	第 3 相試験で使用したセマグルチド製剤及び市販予定のセマグルチド製剤の主な特徴 6
表 2.7.1.1-2	セマグルチド製剤の組成 7
表 2.7.1.1-3	臨床試験及びセマグルチド製剤 7
表 2.7.1.1-4	第 3 相試験で使用した製剤及び市販予定製剤 8
表 2.7.1.1-5	セマグルチド及び内部標準物質の概要 10
表 2.7.1.1-6	測定法のバリデーション履歴—セマグルチド 10
表 2.7.1.1-7	RIA 法による抗セマグルチド抗体測定バリデーション結果 (216142 試験) 12
表 2.7.1.1-8	抗セマグルチド中和抗体測定バリデーション結果 (304600 及び 321593 試験) 13
表 2.7.1.1-9	抗 GLP-1 中和抗体測定バリデーション結果 (304601 及び 321594 試験) 14
表 2.7.1.1-10	イムノキャップ法による抗セマグルチド IgE 抗体測定バリデーション結果 (213540 及び 307690 試験) 15
表 2.7.1.2-1	本概要に含めたデータが得られた臨床試験の一覧 17
表 2.7.1.3-1	AUC _{0-168h,2.4 mg,SS} 及び C _{max,2.4 mg,SS} の結果 (NN9536-4590 試験) 22
表 2.7.1.3-2	AUC _{0-168h,1 mg,SS} 及び C _{max,1 mg,SS} の結果 (NN9536-4590 試験) 23
表 2.7.1.3-3	AUC _{0-168h,0.25 mg,SS} 及び C _{max,0.25 mg,SS} の結果 (NN9535-4588 試験) 24

略語一覧

AUC	: area under the curve (曲線下面積)
BE	: bioequivalence (生物学的同等性)
BMI	: body mass index (体容量指数)
CI	: confidence interval (信頼区間)
C _{max}	: maximum concentration (最高血中濃度)
COVID-19	: Coronavirus disease 2019 (新型コロナウイルス感染症)
EDTA	: ethylenediaminetetraacetic acid (エチレンジアミン四酢酸)
EMA	: European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
ESRD	: end-stage renal disease (末期腎疾患)
FDA	: Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GLP-1	: glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
IgE	: immunoglobulin E (免疫グロブリン E)
IS	: internal standard (内部標準物質)
LC-MS/MS	: liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection (液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析)
LLOQ	: lower limit of quantification (定量下限値)
MRD	: minimal required dilution (最小希釈倍率)
Mw	: molecular weight (分子量)
PEG	: polyethylene glycol (ポリエチレングリコール)
QC	: quality control (品質管理)
RIA	: Radioimmunoassay (放射免疫測定法)
s.c.	: subcutaneous(ly) (皮下投与)
SIL	: stable isotope labelled (安定同位体標識)
SS	: steady state (定常状態)
STEP 1	: NN9536-4373
STEP 2	: NN9536-4374
STEP 3	: NN9536-4375
STEP 4	: NN9536-4376
STEP 6	: NN9636-4382
T2D	: type 2 diabetes (2型糖尿病)
t _{max}	: time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)

国コード

DE Germany (ドイツ)

臨床試験の表記:

肥満症のための皮下投与用セマグルチドの開発プログラム (NN9536) では、2型糖尿病のための皮下投与用セマグルチドの開発プログラム (NN9535) に含まれる臨床試験の一部を参照している。本概要では、2つの開発プログラムに含まれる臨床試験を、プロジェクト番号「xxxx」と4桁の固有の番号「yyyy」を用いて表記する (NNxxxx-yyyy)。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

週1回皮下投与のセマグルチド（遺伝子組換え）（以下、セマグルチド）2.4 mgは、新規の肥満症治療薬として開発している。セマグルチド2.4 mgの開発プログラムは、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法として、肥満症治療へのセマグルチドの使用を支持するものである。

セマグルチド0.5 mg及び1.0 mg（週1回皮下投与）は、オゼンピックの販売名で、2型糖尿病の治療薬として世界各国で承認を取得しているほか、米国及びロシアでは、心血管疾患を有する2型糖尿病患者の心血管リスク低減の適応でも承認を取得している。2型糖尿病を対象としたセマグルチドの臨床試験で用量増加に伴う体重減少が認められたことから、セマグルチドによる肥満症治療の可能性の検討は開始された。

肥満症を効能又は効果とするための開発では、2.4 mgまでのセマグルチド用量が検討されており、セマグルチド2.4 mgを維持用量とする予定である。これより低い用量は、投与開始（0.25 mg）及びその後4週間ごとに漸増する用量（0.5、1.0、1.7 mg）として用い、維持用量の2.4 mgへ到達させる。使いやすさ向上のため、患者が取り扱いやすいセマグルチド投与用のプレフィルドの単回使用ペン型注入器（DV3396）が開発された。5つのセマグルチド用量（0.25、0.5、1.0、1.7、2.4 mg）に応じた単回使用ペン型注入器を用いた製剤を5規格上市する予定である。単回使用ペン型注入器を用いた製剤は、注入容量が低用量の3用量（0.25、0.5及び1.0 mg）では0.5 mL、高用量の2用量（1.7及び2.4 mg）では0.75 mLであることを除き、すべての用量の規格で同じである。これら5つの用量に対応するため、0.5、1.0、2.0、2.27及び3.2 mg/mLの5つの濃度のセマグルチド製剤がある（詳細は表2.7.1.1-1に示す）。

本概要では、市販予定の単回使用ペン型注入器の製剤と、第3相試験プログラムで使用したPDS290ペン型注入器の製剤の生物学的同等性評価のための方法及び結果について述べる。さらに、セマグルチドの製剤処方ならびに血漿中のセマグルチド測定及び抗体評価に使用した分析法についても記載する。

セマグルチドの製造工程は、遺伝子組換えによるものである。これはオゼンピックと同じ製造工程であり、市販予定製剤も同様である。

COVID-19の臨床試験への影響

生物薬剤学的試験及び関連する分析法の概要に記載した臨床試験に対するCOVID-19の影響は小さかった。NN9535-4588試験（2020年5月25日に最後の被験者の最終来院を実施）では、COVID-19感染の疑いによる治験実施計画書からの逸脱が、単回使用ペン型注入器の製剤を投与した1例の被験者に1件報告された。これは1回目の薬物動態解析用血液検体の採取期間（0.25 mg投与後）において投与前の薬物動態解析用検体のみが採取され、外来で投与が行われた事例であった（投与後3～144時間の検体は採取されなかった）〔NN9535-4588試験（M 5.3.1.2）Section 10.5〕。NN9536-4590試験（2020年9月23日に最後の被験者の最終来院を実施）では、大部分の被験者は、治験実施医療機関で治験薬を自己注射するのではなく、自宅で自己注射を行った。すべての被験者は前回の来院時に治験薬の自己注射について指導を受けた〔NN9536-4590試験（M 5.3.1.2）Section 7.3〕。

2.7.1.1.2 製剤の組成

セマグルチド製剤は、濁りがなく、実質的には微粒子を含有しない、無色又はほぼ無色の皮下注射用の液体である。溶液は pH 7.4 の等張液として提供され、そのまま注射できる。

肥満症のためのセマグルチド開発プログラムに含まれる第 3 相試験では、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤を用いた。セマグルチド濃度を除き、オゼンピック皮下注 2 mg として承認された製剤と組成は同一である。肥満症のためのセマグルチド開発プログラムに含まれる第 3 相試験において、セマグルチド 2.4 mg 群で使用された製剤は、セマグルチド濃度が 1.0 及び 3.0 mg/mL であった。第 3 相試験で検討した漸増用量 (0.25、0.5、1.0 及び 1.7 mg) 及び維持用量 (2.4 mg) の投与において、PDS290 ペン型注入器を用いて異なる容量が注入された (表 2.7.1.1-1)。

セマグルチドの単回使用ペン型注入器は、プレフィルドシリンジを内蔵した単回使用デバイスである。5 つのセマグルチド用量 (0.25、0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg) に応じた単回使用ペン型注入器を用いた製剤が 5 規格用意されている。注入容量は、低用量の 3 規格 (0.25、0.5 及び 1.0 mg) が 0.5 mL、高用量の 2 規格 (1.7 及び 2.4 mg) が 0.75 mL である。これら 5 規格に対応するため、セマグルチドは 0.5、1.0、2.0、2.27 及び 3.2 mg/mL の 5 つの濃度で製剤化した (表 2.7.1.1-1)。

単回使用ペン型注入器の詳細は、Module 3.2.P.7 に記載する。

表 2.7.1.1-1 第 3 相試験で使用したセマグルチド製剤及び市販予定のセマグルチド製剤の主な特徴

Formulation	Semaglutide Phase 3a					Semaglutide <i>To-be-marketed</i>				
Delivery device	PDS290 pen-injector for semaglutide					Single-dose pen-injector for semaglutide				
Type of dose	Escalation				Maintenance	Escalation				Maintenance
Doses	0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	1.7 mg	2.4 mg	0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	1.7 mg	2.4 mg
Injection volume	0.25 mL	0.5 mL	0.34 mL	0.57 mL	0.80 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.75 mL	0.75 mL
Semaglutide concentration	1.0 mg/mL		3.0 mg/mL			0.5 mg/mL	1.0 mg/mL	2.0 mg/mL	2.27 mg/mL	3.2 mg/mL

PDS290 ペン型注入器又は単回使用ペン型注入器に充填するセマグルチド製剤の組成を表 2.7.1.1-2 に示す。PDS290 ペン型注入器に使用するセマグルチドと比較すると、単回使用ペン型注入器で使用するセマグルチド製剤には単回使用を目的としているためフェノール (防腐剤) が含まれない。また、等張化剤としてプロピレングリコールに替えて塩化ナトリウムを含めた。その他の成分はすべて同じである。

表 2.7.1.1-2 セマグルチド製剤の組成

PDS290 pen-injector Phase 3a	Single-dose pen-injector <i>To-be-marketed</i>	Function	Pharmacopoeia
Name of ingredient	Name of ingredient		
Drug substance Semaglutide	Drug substance Semaglutide	Active pharmaceutical ingredient	Novo Nordisk A/S
Other ingredients Disodium hydrogen phosphate, dihydrate	Other ingredients Disodium hydrogen phosphate, dihydrate	Buffering agent	USP/Ph. Eur
Propylene glycol	Sodium chloride	Isotonic agent	USP/JP/Ph. Eur
Phenol	-	Preservative	USP/JP/Ph. Eur
Hydrochloric acid	Hydrochloric acid	pH adjustment	USP/JP/Ph. Eur
Sodium hydroxide	Sodium hydroxide	pH adjustment	USP/JP/Ph. Eur
Water for injection	Water for injection	Solvent	USP/JP/Ph. Eur

Abbreviations: JP, the Japanese Pharmacopoeia; Ph. Eur, European Pharmacopoeia; USP, United States Pharmacopoeia

2.7.1.1.3 生物学的同等性を検討する試験の根拠及び全般的なアプローチ

肥満症のためのセマグルチド開発プログラムに含まれる臨床試験で使用したセマグルチド製剤の概要を表 2.7.1.1-3 に示す。

表 2.7.1.1-3 臨床試験及びセマグルチド製剤

Semaglutide concentration (mg/mL)	PDS290 pen-injector for semaglutide				Single-dose pen-injector for semaglutide				
	1.0	1.34	3.0	3.2	0.5	1.0	2.0	2.27	3.2
Phase 1 trials									
NN9536-4455	X		X						
NN9535-4588 ^a		X			X	X	X		
NN9536-4590	X		X		X	X	X	X	X
Phase 2 trial									
NN9536-4153	X								
Phase 3 trials									
STEP 1 (NN9536-4373)	X		X						
STEP 2 (NN9536-4374)	X	X ^b	X						
STEP 3 (NN9536-4375)	X		X	X ^c					
STEP 4 (NN9536-4376)	X		X						
STEP 6 (NN9536-4382)	X		X						

^a Trial NN9535-4588 was conducted as part of the semaglutide s.c. programme for T2D (Ozempic[®])

^b Only used in the semaglutide 1.0 mg treatment group, which is not referred in the current summary

^c During the last 8 weeks of treatment

第3相試験においてセマグルチド 2.4 mg 群に使用された製剤の濃度は、セマグルチド 1.0 及び 3.0 mg/mL であった。各製剤は、PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて、漸増用量及び維持用量に合わせて異なる注入容量が投与された。

本承認申請においては、4つの漸増用量（0.25、0.5、1.0 及び 1.7 mg）及び維持用量（2.4 mg）に応じた単回使用ペン型注入器を用いたセマグルチド製剤5規格を提出する。この単回使用ペン型注入器で5つの用量を投与するため、セマグルチドは0.5、1.0、2.0、2.27 及び 3.2 mg/mL の5つの濃度で製剤化した。第3相試験で使用した製剤及び市販予定製剤について、0.25 mg から維持用量である 2.4 mg までの用量に対応する製剤の使用についての概要を表 2.7.1.1-4 に示す。

表 2.7.1.1-4 第3相試験で使用した製剤及び市販予定製剤

Dose (weeks)	0.25 mg (weeks 1-4)	0.5 mg (weeks 5-8)	1.0 mg (weeks 9-12)	1.7 mg (weeks 13-16)	2.4 mg (week 17 onwards)
Semaglutide in PDS290 pen-injector Phase 3a					
Concentration	1.0 mg/mL	1.0 mg/mL	3.0 mg/mL	3.0 mg/mL	3.0 mg/mL
Injection volume	0.25 mL	0.50 mL	0.34 mL	0.57 mL	0.80 mL
Semaglutide in single-dose pen-injector To-be-marketed					
Concentration	0.5 mg/mL	1.0 mg/mL	2.0 mg/mL	2.27 mg/mL	3.2 mg/mL
Injection volume	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.75 mL	0.75 mL

市販予定製剤（単回使用ペン型注入器）と第3相試験で使用した製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性は、2試験（NN9536-4590 試験及び NN9535-4588 試験）の結果により支持される（表 2.7.1.1-4）。この2試験では、単回使用ペン型注入器で0.25、1.0 及び 2.4 mg を投与するための製剤濃度〔低濃度（0.5 mg/mL）、中間濃度（2.0 mg/mL）、高濃度（3.2 mg/mL）〕に関する生物学的同等性を評価した。

2.7.1.3.2.1 項及び 2.7.1.3.2.2 項に記載するように、欧州医薬品庁（EMA）の生物学的同等性の検討指針に記載されたブラケット法により、漸増用量であるセマグルチド 0.5 及び 1.7 mg 投与用製剤の濃度の評価も含まれる。0.5 mg 投与用製剤の濃度（単回使用ペン型注入器及び PDS290 ペン型注入器ともに 1.0 mg/mL）は、NN9535-4588 試験で比較した 0.25 mg 投与用製剤の濃度（単回使用ペン型注入器で 0.5 mg/mL、PDS290 ペン型注入器で 1.34 mg/mL、後述）の範囲に含まれる。さらに、1.7 mg 投与用製剤の濃度（単回使用ペン型注入器で 2.27 mg/mL、PDS290 ペン型注入器で 3.0 mg/mL）は、NN9536-4590 試験で比較した製剤濃度（単回使用ペン型注入器で 2.0 及び 3.2 mg/mL、PDS290 ペン型注入器で 3.0 mg/mL）の範囲に含まれる。

NN9536-4590 試験は、市販予定のセマグルチド濃度 3.2 及び 2.0 mg/mL 製剤（いずれも単回使用ペン型注入器）と、セマグルチド濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性を検討するために計画された。3.2 mg/mL 製剤と 3.0 mg/mL 製剤間の比較は維持用量の 2.4 mg について、2.0 mg/mL 製剤と 3.0 mg/mL 製剤間の比較は漸増用量の 1.0 mg について検討した。

NN9535-4588 試験は、2型糖尿病のための皮下投与用セマグルチド（オゼンピック）の開発プログラムにおいて実施された試験であり、肥満症のための開発には、この1.0 mg 投与用製剤のデータは計画当初より使用しないこととしていた。当該試験は、セマグルチド濃度 0.5 mg/mL 製剤及び 2.0 mg/mL 製剤（いずれも単回使用ペン型注入器）と、セマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性を検討するために計画された。濃度 0.5 mg/mL 製剤と濃度 1.34 mg/mL 製剤間の比較は漸増用量の 0.25 mg で行われており、これを肥満症のためのセマグルチド開発プログラムを支持するデータとして使用した。これらのデータにより、市販予定のセマグルチド濃度 0.5 mg/mL 製剤及び 1.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）と、第3相試験で使用したセマグルチド濃度 1.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）の比較が支持される。NN9535-4588 試験における 2.0 mg/mL 製剤と 1.34 mg/mL 製剤の比較は漸増用量の 1.0 mg で行われており、本概要では参考の試験情報として扱う。漸増用量の 1.0 mg については、2.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）と第3相試験のセマグルチド濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）を比較した NN9536-4590 試験の結果を提示する。

これら2つの試験の試験デザインは、厚生労働省²、EMA¹及び米国食品医薬品局（FDA）^{3,4,5,6}の生物学的同等性試験に関する推奨事項に従っている。

2.7.1.1.4 測定方法

2.7.1.1.4.1 セマグルチド濃度の測定

セマグルチド血漿試料の生物分析は、血漿タンパク質を沈殿させた後に LC-MS/MS 法（エレクトロスプレーイオン化、ポジティブ多重反応モニタリングモード、 m/z : 1029.3 → 136.3 又は m/z : 1029.3 → 1238.3）を用いて実施された。本測定法は、現行のガイドライン^{7,8,9}に従って [REDACTED] により開発及びバリデーションされた。最も強力で選択的なイオンである4価の荷電分子イオン（ m/z 1029.3）及びそのフラグメント（ m/z 136.3 又は m/z 1238.3）が、定量化のために選択された。セマグルチドの構造類似体（NNC0113-0000-0679）又はセマグルチドの安定な標識類似体（NNC0113-0000-4168）を測定の内部標準物質（ m/z : 1033.1 → 136.3 又は 1033.1 → 1238.3、表 2.7.1.1-5）として使用した。未知試料、検量線用試料及び品質管理（QC）検体は、 K_3 エチレンジアミン四酢酸（EDTA）加血漿として採取又は調製された。血漿検体中の濃度は weighted linear regression fitting（ $1/x$ 又は $1/x^2$ ）を用いて算出した。測定範囲は 0.729~60.8 nmol/L であった。NN9536 の臨床試験に関連する測定のバリデーション履歴を表 2.7.1.1-6 に、バリデーションデータの概要を付録 2.7.1.4.2 に示す。

2.7.1.1.4.1.1 低濃度域のセマグルチド測定

0.25 mg の用量のセマグルチドでは濃度が低くなることが予測されたため、追加のバリデーションを行った。EMA ガイダンスの要件⁹に従って、定量下限値（LLOQ）を予測される C_{max} の 5%以下となるようにするには、さらに LLOQ を低くする必要があった。シミュレーションにより、0.25 mg 単回投与後の C_{max} は約 5 nmol/L と予測された（この数値は、後に NN9535-4588 試験で観察された C_{max} により確認された）。したがって、Sciex API 5500 質量分析計を Sciex API 6500/6500+質量分析計に変更し、質量の移動を m/z : 1029.3 → 136.3 から m/z : 1029.3 → 1238.3 に変更することにより、0.250~20.0 nmol/L の低濃度域の測定を可能にした。低濃度域の分析法は、FDA^{7,8}及びEMA⁹の分析法バリデーションガイドライン（表 2.7.1.1-6）に従って検証した。

試験を通して全般的に検体の再分析が実施された。Bioanalytical report の概要を、各臨床試験の治験総括報告書 (Module 5) における参照先と共に付録 2.7.1.4.1 に提示した。

表 2.7.1.1-5 セマグルチド及び内部標準物質の概要

Name	Novo Nordisk Compound ID	Chemical formula and molecular weight
Semaglutide	NNC0113-0000-0217	C ₁₈₇ H ₂₉₁ N ₄₅ O ₅₉ – Mw: 4113.7 g/mol
Assay IS (Structural Analogue)	NNC0113-0000-0679	C ₂₀₃ H ₃₁₈ N ₄₈ O ₆₂ – Mw: 4423.1 g/mol
Assay IS (Stable Isotope-Labelled)	NNC0113-0000-4168	¹³ C ₁₄ C ₁₇₃ H ₂₉₁ ¹⁵ N ₂ N ₄₃ O ₅₉ – Mw: 4129.4 g/mol

Abbreviations: IS, internal standard; Mw, molecular weight

表 2.7.1.1-6 測定法のバリデーション履歴—セマグルチド

Laboratory	Assay	Matrix	Validation study ID Location	Content	Report Date
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	AA95860 M 5.3.1.4	Assay range 0.729-60.8 nmol/L. Full validation including long-term stability	05-Apr-2013
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	AA98749 M 5.3.1.4	Impact of co-administered Paracetamol, Acetylsalicylic acid and Metformin hydrochloride (included in bioanalytical report for trial NN9924-3991)	07-Aug-2013
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	CA11388 M 5.3.1.4	Partial validation of AA95860 substituting structural analogue IS with SIL IS	06-Mar-2015
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	CA12337 M 5.3.1.4	Extended room temperature stability (included in bioanalytical report for trial NN9924-3790)	13-May-2015
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	ZZ44775 M 5.3.1.4	Partial validation of CA11388 including sample preparation automation	27-Aug-2015
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	CA17145 M 5.3.1.4	Partial validation extending long-term stability, testing co-administered drugs and plasma from ESRD patients	28-Oct-2016
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	CA23034 M 5.3.1.4	Recovery determination and test of hyperlipaemic plasma and plasma from Type 2 diabetic patients	23-Jul-2018
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	CA23343 M 5.3.1.4	Lowering of assay range to 0.250-20.0 nmol/L. Full validation including long-term stability at 0.750 nmol/L.	14-Nov-2018
	LC-MS/MS	K ₃ EDTA Plasma	CA29114 M 5.3.1.4	Add-on partial validation including extra long term stability in assay range 0.250 to 20.0 nmol/L, dilution integrity up to 10x, assay performance using a single calibration curve and ruggedness	16-Nov-2020

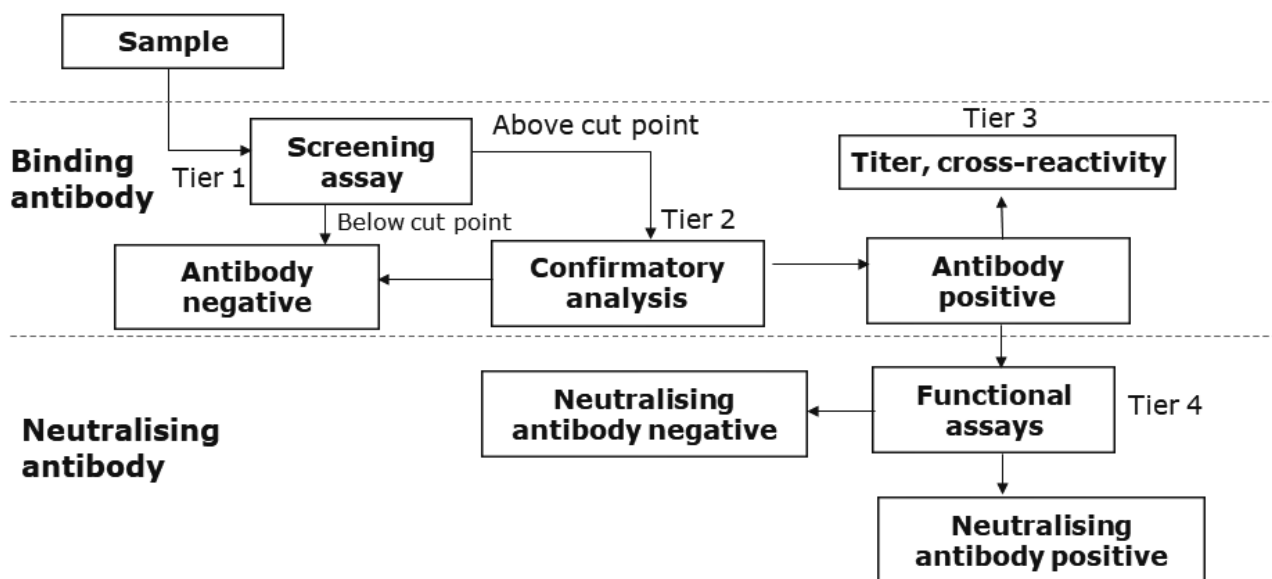
Note: The assay validations history includes assays relevant for the NN9536 trials. For previous assays, please refer to Summary 2.7.1 (Ozempic®).

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; LC-MS/MS, liquid chromatography and tandem mass spectrometry; IS, internal standard

2.7.1.1.4.2 抗体の測定

2つの生物学的同等性試験 (NN9536-4590 及び NN9535-4588 試験)、第2相試験 (NN9536-4153 試験) 及び日本人被験者を含む第3相試験 (NN9536-4373、NN9536-4374 及び NN9536-4382 試験) において、抗セマグルチド抗体の産生が検討された。抗セマグルチド抗体産生に関する分析は、[図 2.7.1.1-1](#) に示す段階的なアプローチで行われた。使用した分析法を以下に記載する。

図 2.7.1.1-1 抗体分析の段階的なアプローチ



抗セマグルチド結合抗体の放射免疫測定法

抗セマグルチド抗体の産生及び内因性 GLP-1 との交叉反応の分析にあたり、Shankar ら¹⁰及び関連するガイドライン^{11,12,13,14}に従い、マトリックス及び薬物の干渉を低減するための前処理法を含む抗体放射免疫測定法（RIA）のバリデーションを [redacted] が実施した [216142 試験（Module 5.3.1.4）]。

測定前にすべての血清抗体の検体をグリシン塩酸塩とインキュベートし、ポリエチレングリコール 6000（PEG6000）により沈殿させ、セマグルチドの干渉を抑制した。Tier1（スクリーニング測定）では、非標識セマグルチドの非存在下ですべての検体を測定した。放射性標識セマグルチド及び抗体を PEG6000 で沈殿させ、沈殿物中の放射能をガンマカウンターにより計測した。沈殿物中に存在する放射能は検体中に存在する抗薬物抗体の濃度を示す直接的指標であり、検体に加えた放射性物質の総量に対する割合（%B/T）として報告される。スクリーニング測定（Tier 1）でカットポイント以上の %B/T 値を示した検体には次に確認測定（Tier 2）として、余剰な非標識セマグルチドの存在下ならびに非存在下で検体を再測定した。抗体陽性が確認された検体ではさらに、余剰な非標識 GLP-1 の存在下ならびに非存在下での測定により、内因性 GLP-1 との交叉反応性を評価した（Tier 3）。抗体陽性が確認された場合、2 倍希釈することにより抗体反応の強度を判定した（Tier 3）。報告された抗体価を既設定の最小希釈倍率（MRD）である 15 で調整した。

バリデーションは肥満症の被験者の血清で実施された。バリデーションのパラメータは、カットポイントの決定、スクリーニングの感度及び精度、特異性及び交叉反応性の測定、回収率、薬剤への耐性及び薬剤の干渉、溶血及び脂肪血症の干渉、頑健性、抗体価のカットポイント及び抗体価測定値の最小有意比であった。バリデーションの最も重要な結果を表 2.7.1.1-7 に要約する。

表 2.7.1.1-7 RIA 法による抗セマグルチド抗体測定のパリデーション結果 (216142 試験)

Parameter	Description	Result
Minimum Required Dilution (MRD)	Volume of sample in assay	10 µl (6.7%) in a total of 150 µl, i.e. MRD = 15.
Screening cut point (SCP)	50 sera analysed 6x Calculated using robust-parametric approach with 5% false positive rate	8.0455 %B/T
Normalisation factor (NF)	SCP – Mean QC neg	1.0266
Normalised screening cut point (NSCP)	Mean QC neg + NF	Mean QC neg + 1.0266
Confirmatory cut point	%Inhibition of results with (Series B) or without unlabelled semaglutide (Series A). Calculated to give a 1% false positive rate.	23.78%
Cross reactivity cut point	%Inhibition of results with (Series C) or without native GLP-1 (Series A) Calculated to give a 1% false positive rate.	19.03%
Normalised titer cut point	Mean QC neg + 2xNF	Confirmed positive samples with results \geq normalised titer cut point subjected to titration. Confirmed positive samples with results $<$ normalised titer cut point assigned MRD adjusted titer = 15.
Control mAb for assay parameters and QC preparation	anti-semaglutide mAb	mAb GLIP-C1-F27
Sensitivity screening assay	anti-semaglutide mAb	50.44 ng/ml
Sensitivity confirmatory assay	anti-semaglutide mAb	39.06–156.25 ng/ml confirmed positive
Sensitivity cross reactivity assay	anti-semaglutide mAb	39.06–78.13 ng/ml confirmed cross reactive
Drug Interference	1.25 nM semaglutide	86 ng/ml
Sensitivity in presence of drug	40 nM semaglutide	274 ng/ml
	100 nM semaglutide	434 ng/ml
Drug tolerance nM drug at ng/ml Ab	100 ng/ml anti-semaglutide mAb	5 nM semaglutide
	500 ng/ml anti-semaglutide mAb	100 nM semaglutide
Interference	Interference from haemolysis examined on QC samples	No interference at any level. All results $<$ 20% difference to non-haemolysed sample.
	Interference from lipemia examined on QC samples	No interference at any level. All results $<$ 20% difference to non-lipaemic sample
Precision Screening assay (intra assay / inter assay precision)	Below 8%CV/6%CV at all QC levels	

In vitro 中和抗体の測定

抗セマグルチド抗体の *in vitro* 中和作用の評価は、細胞ベースの抗セマグルチド中和抗体測定法を用いて、第3相試験 (NN9536-4373、NN9536-4374 及び NN9536-4382 試験) において陽性が確認されたすべての検体を対象に行った。GLP-1 と交叉反応する抗セマグルチド抗体の *in vitro* 中和作用は、細胞を用いた抗 GLP-1 中和抗体測定法を用いて評価した。

分析法は関連するガイドライン及び公表資料に従ってバリデーションされた^{11,12,15,16}。

抗セマグルチド中和抗体及び抗 GLP-1 抗体の *in vitro* 測定に使用した方法では、マトリックスの干渉を除去するため検体を PEG で前処理する。測定はヒト GLP-1 受容体及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したベビーハムスター腎臓細胞で行われた。これにより、セマグルチド又は GLP-1 のいずれかによる細胞刺激に対して抗セマグルチド抗体が示す阻害作用を定量する。これらの分析法は BioAgilytix 社によって開発及びバリデーションされた [304600 試験 (Module 5.3.1.4)、321593 試験 (Module 5.3.1.4)、304601 試験 (Module 5.3.1.4)、321594 試験 (Module 5.3.1.4)]。

バリデーションのパラメータは、カットポイントの決定、感度及び精度、選択性、薬剤への耐性及び薬剤の干渉、溶血及び脂肪血症の干渉、安定性、ドリフト及び頑健性であった。バリデーションの主要な結果を表 2.7.1.1-8 (抗セマグルチド中和抗体の測定) 及び表 2.7.1.1-9 (抗 GLP-1 中和抗体の測定) に要約する。

表 2.7.1.1-8 抗セマグルチド中和抗体測定バリデーション結果 (304600 及び 321593 試験)

Parameter	Description	Result
Minimum Required dilution (MRD)	Volume of sample used in assay	30 %
Neutralising cut point	30 individual sera from subjects with obesity Calculated using robust-parametric approach with 1% false positive rate	-
Normalisation Factor (NF)	Neutralising cut point – mean QC neg ¹	NF (Obese): 30.4%N
Plate specific neutralising cut point Set at 99% confidence level	Floating cut point (FCP)	Mean QCneg (%N) + NF
Sensitivity	Sensitivity reference mAb GLIP-C1 F27	875.5 ng/mL
	Sensitivity reference NNC1212-0000-7141	245.4 ng/mL
Drug interference Sensitivity in presence of 2 nM semaglutide	Sensitivity reference mAb GLIP-C1 F27	1000–2000 ng/mL
	Sensitivity reference NNC1212-0000-7141	633.9–1094.0 ng/mL
Drug tolerance	LPC 1 (460 ng/mL)	1 nM drug can be tolerated
	LPC 2 (685 ng/mL)	2 nM drug can be tolerated
	HPC (5000 ng/mL)	2 nM drug can be tolerated
Assay precision ² (inter-assay variation)	QC low (LPC1) (%N)	46.6 %CV, not accepted
	QC low (LPC2) (%N)	12.7 %CV, accepted
	QC high (HPC) (%N)	4.6 %CV, accepted
Assay precision ³ (Intra-assay variation)	QC low (LPC1) (%N)	51.9 %CV, not accepted
	QC low (LPC2) (%N)	11.6 %CV, accepted
	QC high (HPC) (%N)	4.1 %CV, accepted
Haemolysis	QC low (LPC1 and LPC2) and high (HPC) in haemolysis grade 1–4	No interference from haemolysis
Lipemia	QC low (LPC1 and LPC2) and high (HPC)	All PCs showed acceptable performance, except LPC1 in two lipemic samples.

¹ QC neg = NC (negative control) in the validation reports

² Inter assay variation ≤ 30% acceptable. All PC should be positive. NC should be negative

³ Intra assay variation ≤ 20% acceptable. All PC should be positive. NC should be negative

表 2.7.1.1-9 抗 GLP-1 中和抗体測定バリデーション結果 (304601 及び 321594 試験)

Parameter	Description	Result
Minimum Required dilution (MRD)	Volume of sample used in assay	30 %
Neutralising cut point/floating cut point set at 99% confidence level	30 individual sera from subjects with obesity Calculated using robust-parametric approach with 1% false positive rate	-
Normalisation Factor (NF)	Neutralising cut point – mean QC neg ¹	NF (Obese): 25.1%N
Plate specific neutralising cut point Set at 99% confidence level	Floating cut point (FCP)	Mean QCneg (%N) + NF
Sensitivity	Reference mAb (equimolar mix of GLIP-C-1F27, Mab26.1, GLPF5A4)	550.9 ng/mL
	Reference mAb NNC1212-0000-7141	65.6 ng/mL
Drug interference	Reference mAb (equimolar mix of GLIP-C-1F27, Mab26.1, GLPF5A4)	1500 ng/mL
Sensitivity in presence of 2 nM semaglutide	Reference mAb NNC1212-0000-7141	442.6–744.7 ng/mL
Drug tolerance	LPC 1 (460 ng/mL)	1 nM semaglutide can be tolerated
	LPC 2 (685 ng/mL)	1 nM semaglutide can be tolerated
	HPC (5000 ng/mL)	2 nM semaglutide can be tolerated
Assay precision ² (inter-assay variation)	QC low (LPC1) (%N)	35.7 %CV, not accepted
	QC low (LPC2) (%N)	13.0 %CV, accepted
	QC high (HPC) (%N)	3.3 %CV, accepted
Assay precision ³ (Intra-assay variation)	QC low (LPC1) (%N)	20.8 %CV, not accepted
	QC low (LPC2) (%N)	18.4 %CV, accepted
	QC high (HPC) (%N)	2.4 %CV, accepted
Haemolysis	QC low (LPC1 and LPC2) and high (HPC) in haemolysis grade 1–4	No interference from haemolysis
Lipemia	QC low (LPC1 and LPC2) and high (HPC)	HPCs showed acceptable performance, LPC1 failed. LPC2 failed in 1 lipemic sample. Selectivity in obese sera passed 100% Lipemia does not impact the PC.

¹ QC neg = NC (negative control) in the validation reports

² Inter assay variation ≤ 30% acceptable. All PC should be positive. NC should be negative

³ Intra assay variation ≤ 20% acceptable. All PC should be positive. NC should be negative

イムノキャップ法によるセマグルチド特異的 IgE 抗体の検出

治験薬による急性重症過敏症が疑われ採取した検体中のセマグルチド特異的 IgE 抗体を検出するイムノキャップ法は、ノボノルディスク社により開発及びバリデーションされた [213540 試験 (Module 5.3.1.4) 及び 307690 試験 (Module 5.3.1.4)]。この分析法は、第 3 相試験 (NN9536-4373 試験) において、予定外に採取された 1 つの検体での抗セマグルチド結合抗体及び IgE 抗体の測定に使用された。この検体の IgE は LLOQ 未満と判定され、結合抗体は陰性であった。この検体の測定は、セマグルチド 2.4 mg 群の被験者 (被験者番号 301009) で好酸球増加症の有害事象が発現したために実施された [NN9536-4373 試験 (Module 5.3.5.1) Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.1]。この有害事象は非重篤かつ重度であり、治験薬投与は一時中断されたが、事象の回復が確認された。

肥満症のための臨床開発プログラムにおいてセマグルチド 2.4 mg が投与された 8 試験では、治験薬に関連する重度の急性過敏症の疑いにより血液検体を採取された被験者はいなかった。

主要なバリデーション試験 [213540 試験 (Module 5.3.1.4)] のバリデーションパラメータは、測定のカットポイント/LLOQ、測定感度/検出限界、血清中抗セマグルチド IgE 抗体の回収率、薬剤の干渉、ドリフト、抗セマグルチド IgG 抗体の干渉及び測定精度であった。補足的バリデーション試験 [307690 試験 (Module 5.3.1.4)] では、IgE アイソタイプの抗セマグルチド抗体の代わりに IgE アイソタイプスイッチ (IgE isotype switched) GLIP C-1F27 抗体を用いて、感度、薬剤への耐性及び回収率を検証した。

バリデーションの主要な結果を表 2.7.1.1-10 に示す。

表 2.7.1.1-10 イムノキャップ法による抗セマグルチド IgE 抗体測定のバリデーション結果 (213540 及び 307690 試験)

Parameter	Description	Result
Assay cut point	Lower Level of Quantification (LLOQ)	0.1 kUA/L
Control antibody used	Conjugate of mAb GLIP-C1 F27 IgG antibody and human IgE used as surrogate for a semaglutide specific IgE antibody and mAb GLIP-C1 F27 with IgE backbone	Anti-semaglutide IgG-IgE ab Anti-semaglutide IgE
Sensitivity	Anti-semaglutide IgG-IgE ab Anti-semaglutide IgE	185 ng/mL 0.5–1.0 ng/mL
Interference from semaglutide	Anti-semaglutide IgG-IgE ab measured in presence of 0 – 100 nM semaglutide: 0.18 µg/ml anti-semaglutide IgG-IgE ab 20 µg/ml anti-semaglutide IgG-IgE ab 0.5 ng/ml anti-semaglutide IgE 1.0 ng/ml anti-semaglutide IgE 5.0 ng/ml anti-semaglutide IgE 50 ng/ml anti-semaglutide IgE	Tolerates up to 11 nM semaglutide Tolerates up to 100 nM semaglutide Tolerates <1 nM semaglutide Tolerates 1 nM semaglutide Tolerates 100 nM semaglutide Tolerates 100 nM semaglutide
Assay precision (intra-assay)	QC neg (human serum pool) QC low (anti-semaglutide IgG-IgE ab) QC high (anti-semaglutide IgG-IgE ab)	6.8 %CV 6.1 %CV 10.4 %CV
Assay precision (inter-assay)	QC neg (human serum pool) QC low (anti-semaglutide IgG-IgE ab) QC high (anti-semaglutide IgG-IgE ab)	11.8 %CV 8.6 %CV 12.9 %CV

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本概要のデータの基になった個々の試験の一覧を、各試験の主な特徴及び結果の説明とともに表 [2.7.1.2-1](#) に記載する。セマグルチド濃度を測定した試験の **Bioanalytical report** の参照先については付録 [2.7.1.4.1](#) に示す。

表 2.7.1.2-1 本概要に含めたデータが得られた臨床試験の一覧

試験番号、報告場所、地域、分析法	試験デザイン及び目的	投与被験者数 (男性/女性)	治験薬及び用量	結果及び結論
NN9536-4590試験 (Module 5.3.1.2) DE LC-MS/MS	単回使用ペン型注入器で投与したセマグルチドと PDS290 ペン型注入器で投与したセマグルチドを比較する 1 施設、無作為割り付け、並行群間比較、非盲検、生物学的同等性試験	過体重又は肥満被験者 68 例 生物学的同等性解析の対象は 64 例 (48 例/16 例)	単回使用ペン型注入器で皮下投与したセマグルチド製剤 0.25 mg (0.5 mg/mL) 0.5 mg (1.0 mg/mL) 1.0 mg (2.0 mg/mL) 1.7 mg (2.27 mg/mL) 2.4 mg (3.2 mg/mL) PDS290 ペン型注入器で皮下投与したセマグルチド製剤 0.25 mg (1.0 mg/mL) 0.5 mg (1.0 mg/mL) 1.0 mg (3.0 mg/mL) 1.7 mg (3.0 mg/mL) 2.4 mg (3.0 mg/mL)	生物学的同等性 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤 (皮下投与) と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤 (皮下投与) を比較した結果、以下の結論が得られた。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 2.4 mg では、$AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$ 及び $C_{max,2.4mg,SS}$ の 90% 信頼区間は (0.80; 1.25) の範囲内であったことから、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の間の生物学的同等性が検証された。 <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$: 製剤間の比の推定値 1.05 [1.00; 1.11]_{90% CI} $C_{max,2.4mg,SS}$: 製剤間の比の推定値 1.16 [1.08; 1.24]_{90% CI} セマグルチド 1.0 mg では、$AUC_{0-168h,1mg,SS}$ 及び $C_{max,1mg,SS}$ の 90% 信頼区間は (0.80; 1.25) の範囲内であったことから、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の間の生物学的同等性が検証された。 <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-168h,1mg,SS}$: 製剤間の比の推定値 1.04 [0.99; 1.09]_{90% CI} $C_{max,1mg,SS}$: 製剤間の比の推定値 1.10 [1.02; 1.19]_{90% CI} $t_{max,2.4mg,SS}$ の中央値及び $t_{max,1mg,SS}$ の中央値は、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤と同様であった。 安全性 予測できない安全性及び忍容性の問題は認められなかった。
NN9535-4588試験 (Module 5.3.1.2) DE LC-MS/MS	単回使用ペン型注入器で投与したセマグルチドと PDS290 ペン型注入器で投与したセマグルチドを比較する 1 施設、無作為割り付け、並行群間比較、非盲検、生物学的同等性試験	過体重又は肥満被験者 68 例 生物学的同等性解析の対象は 66 例 (52 例/14 例)	単回使用ペン型注入器で皮下投与したセマグルチド製剤 0.25 mg (0.5 mg/mL) 0.5 mg (1.0 mg/mL) 1.0 mg (2.0 mg/mL) PDS290 ペン型注入器で皮下投与したセマグルチド製剤 0.25 mg (1.34 mg/mL) 0.5 mg (1.34 mg/mL) 1.0 mg (1.34 mg/mL)	生物学的同等性 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤 (皮下投与) と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤 (皮下投与) を比較した結果、以下の結論が得られた。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 1.0 mg では、$AUC_{0-last,1mg}$ の製剤間の比の 90% 信頼区間が (0.80; 1.25) の範囲内であったが、$C_{max,1mg}$ の製剤間の比の 90% 信頼区間は (0.80; 1.25) の範囲内にはなかったことから、生物学的同等性は検証されなかった。 <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-last,1mg}$: 製剤間の比の推定値 1.10 [1.04; 1.17]_{90% CI} $C_{max,1mg}$: 製剤間の比の推定値 1.27 [1.20; 1.34]_{90% CI} セマグルチド 0.25 mg については、階層的検定手順を用いたことから、生物学的同等性の検証的検定は行わなかった (セマグルチド 1.0 mg の生物学的同等性が検証されなかったため)。しかし $AUC_{0-168h,0.25mg,SS}$ 及び $C_{max,0.25mg,SS}$ のいずれについても、製剤間の比の 90% 信頼区間は (0.80; 1.25) の範囲内であった。 <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-168h,0.25mg,SS}$: 製剤間の比の推定値 1.08 [1.03; 1.13]_{90% CI} $C_{max,0.25mg,SS}$: 製剤間の比の推定値 1.10 [1.05; 1.15]_{90% CI} $t_{max,1mg}$ の中央値及び $t_{max,0.25mg,SS}$ の中央値は、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤と比較して単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で早かった。 安全性 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤投与後の安全性プロファイルは、確立されたセマグルチド皮下投与の安全性プロファイルと同様であった。

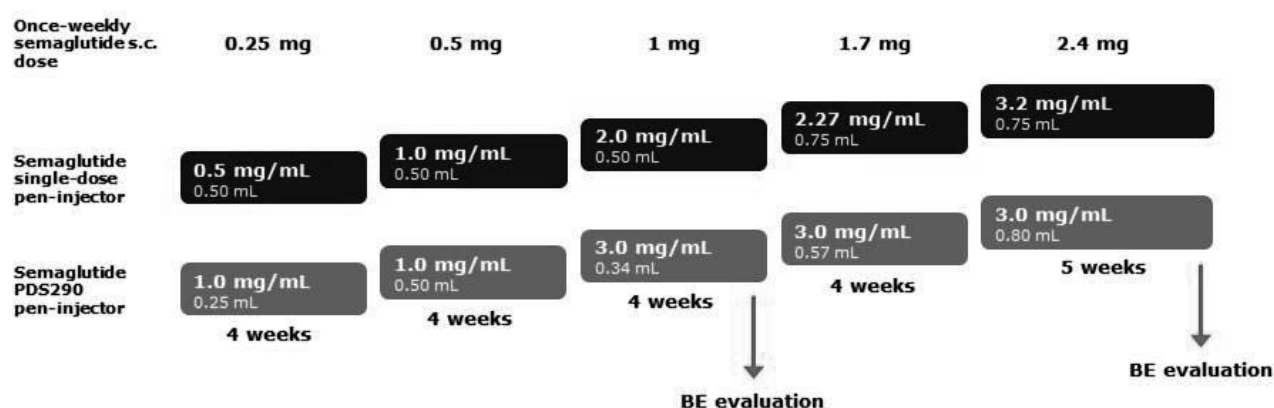
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 主要な試験の特徴

2.7.1.3.1.1 NN9536-4590 試験

NN9536-4590 試験は、2.4 及び 1.0 mg の用量の投与において単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤を比較する、無作為割り付け、並行群間比較、非盲検、生物学的同等性試験であった（[図 2.7.1.3-1](#)）。対象は、過体重又は肥満である他は概ね健康な男女 68 例であった。被験者の BMI は 27.0～34.9 kg/m²、体重は 70.0～130.0 kg とした。

図 2.7.1.3-1 NN9536-4590 試験のデザイン



Note: BE evaluation included pharmacokinetic blood sampling after last dose at the 1.0 mg and 2.4 mg dose levels. A trough PK sample was drawn at the end of each dose escalation step.

Abbreviations: s.c., subcutaneous

セマグルチドは長い半減期（約 1 週間）を有し、維持用量に到達するまでの用量漸増期間が長いこと、生物学的同等性試験ガイドライン^{1,3,17}に基づいて、NN9536-4590 試験（及び NN9535-4588 試験）を 2 群の並行群間比較試験として計画した。並行群間デザインで投与群間の比較を可能にするため、被験者を体重の 2 つの層（70.0～99.9 kg 及び 100.0～130.0 kg）に層別化し、各層内で、被験者を単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤又は PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤に 1 : 1 の比率で無作為に割り付けた。これにより、並行群間デザインで投与群間の薬物動態の比較が可能になると考える。

セマグルチドの薬物動態は集団及び用量によらず一貫しており、同じ投与方法を用いた並行群間デザインとクロスオーバーデザインで得られた薬物動態プロファイルに違いはないと考える。なお、NN9536-4590 試験において、ベースラインの体重、体重の変化及び忍容性（胃腸障害の有害事象）は 2 つの投与群間で同様であった（[2.7.1.3.3 項](#)）。また、各投与期を 20 週間とする 2 期クロスオーバーデザインでは、薬物動態の持ち越し効果を最小化するために、投与期間の間に十分な長さのウォッシュアウト期間を設けてもバイアスが内在する可能性があり、薬力学的作用（本試験では体重減少）の持ち越し効果を排除するには十分ではない場合がある。結果として、2 つの投与期間の体重の差により曝露量に違いが生じる可能性がある。以上のことから、セマグルチド製剤の生物学的同等性は並行群間デザインを用いて評価することが適切であり、層別化、被験者数の算出及び統計解析の設定について適切な対応が行われた試験デザインであると考えられる。

並行群間比較デザインで十分な検出力を得るための必要被験者数を、試験完了例として少なくとも 54 例と設定した。NN9536-4590 試験における対象を BMI 27.0～34.9 kg/m² (NN9535-4588 試験では 25.0～34.9 kg/m²) と設定したことに関しては、健康被験者と比較して薬物動態プロファイルに大きく影響することはないと考える。ただし、全般的な曝露量は健康被験者 (BMI が低く体重が軽い集団) で予測されるよりも当該試験の対象集団 (体重が重い集団) のほうが小さくなる。

セマグルチド製剤の週 1 回皮下投与は、0.25 mg の用量から開始し、4 週間ごとに 0.5、1.0、1.7、2.4 mg と用量を増量した。各被験者は維持用量である 2.4 mg の 5 回の投与を受けた。薬物動態評価のための連続採血は、1.0 及び 2.4 mg の各最終投与後に行った。これら 2 用量で行う 1 投与間隔にわたる連続した薬物動態サンプリングに加え、週 1 回投与のセマグルチド 0.25 mg から 2.4 mg までの用量比例性を評価するために、すべての用量 (0.25、0.5 及び 1.7 mg を含む) の最終投与後にトラフ値を測定するための検体の採取を行った。また、NN9536-4590 試験ではセマグルチド 2.4 mg の薬力学的作用 (体重の変化など) を評価した (2.7.1.3.3 項)。

用量漸増法は、高用量のセマグルチド投与時に発現する胃腸障害の有害事象を軽減するために採用しており、第 3 相試験と同じ用法であり、また市販予定製剤についても当該用法に従うこととする予定である。この用量漸増法により、各被験者の投与期間は 21 週間となった。セマグルチド 1.0 及び 2.4 mg 投与用製剤の生物学的同等性は定常状態で評価した。したがってエンドポイントは 0～168 時間の投与間隔で算出された。

プライマリーエンドポイント：

- AUC_{0-168h,2.4 mg,SS}：セマグルチド 2.4 mg の最終投与後、0 時間から 168 時間までの定常状態における血漿中濃度-時間推移曲線下面積
- C_{max,2.4 mg,SS}：セマグルチド 2.4 mg の最終投与後に観察された定常状態における最高血漿中濃度

検証的セカンダリーエンドポイント：

- AUC_{0-168h,1 mg,SS}：セマグルチド 1.0 mg の最終投与後、0 時間から 168 時間までの定常状態における血漿中濃度-時間推移曲線下面積
- C_{max,1 mg,SS}：セマグルチド 1.0 mg の最終投与後に観察された定常状態における最高血漿中濃度

エンドポイントは、各用量でセマグルチドを最終投与後、0～168 時間 (すなわち 1 回の投与間隔の間) の血漿中セマグルチド濃度-時間推移曲線から求めた。エンドポイントは対数変換し、製剤 (単回使用ペン型注入器のセマグルチド及び PDS290 ペン型注入器のセマグルチド) 及び層別因子 (体重の区分 70.0～99.9 kg 又は 100.0～130.0 kg) を固定効果、体重の対数値を共変量とする共分散分析モデルを用いて別々に解析した。

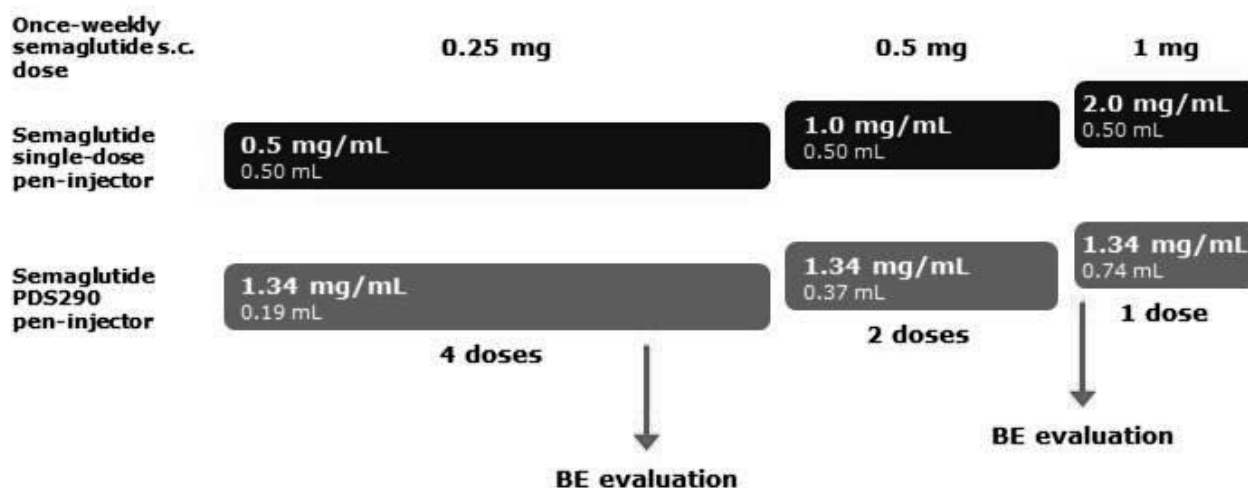
対数変換されたエンドポイントについて推定した製剤間の差及びそれに対応する両側 90%信頼区間は元のスケールに逆変換し、製剤間の比の推定値及びその 90%信頼区間を提示した。いずれのエンドポイント (AUC_{0-168h} 及び C_{max}) も製剤間の比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の基準 (0.80; 1.25) の範囲内にある場合に、生物学的同等性が検証されたと判断した。

NN9536-4590 試験の詳細は表 2.7.1.2-1 に示す。

2.7.1.3.1.2 NN9535-4588 試験

NN9535-4588 試験は、2型糖尿病のための皮下投与用セマグルチドの開発プログラムにおいて実施された。本試験は、0.25 及び 1.0 mg の用量の投与において単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤を比較する、無作為割り付け、並行群間比較、非盲検、生物学的同等性試験であった（図 2.7.1.3-2）。

図 2.7.1.3-2 NN9535-4588 試験のデザイン



Note: BE evaluation included pharmacokinetic blood sampling after last dose at the 0.25 mg dose level and after the 1.0 mg dose. For the current summary, only the BE evaluation at the 0.25 mg dose level is referred. A trough sample was drawn approximately 168h after the second (i.e. last) 0.5 mg dose and 168h after the fourth (and last) 0.25 mg dose.

Abbreviations: BE, bioequivalence; s.c., subcutaneous

対象は、過体重又は肥満である他は概ね健康な男女 68 例であった。被験者の BMI は 25.0～34.9 kg/m²、体重は 65.0～130.0 kg とした。

被験者を体重の 2 つの層（65.0～97.4 kg 又は 97.5～130.0 kg）に層別化し、各層内で、被験者を単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤又は PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤に 1 : 1 の比率で無作為に割り付けた。被験者はセマグルチドを週 1 回、合計 7 回（0.25 mg を 4 回、0.5 mg を 2 回、1.0 mg を 1 回）の投与を受けた。薬物動態評価のための連続採血は、0.25 及び 1.0 mg の各最終投与後に行った。本概要では、0.25 mg で投与した単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤（濃度 0.5 mg/mL）と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤（1.34 mg/mL）の比較のみ提示する。

NN9535-4588 試験で検討した単回使用ペン型注入器の製剤は、肥満症治療のための単回使用ペン型注入器の 0.25、0.5 及び 1.0 mg 投与用製剤と同一であった。一方、NN9535-4588 試験の対照薬は、第 3 相試験で使用したセマグルチド濃度 1.0 mg/mL 製剤ではなく、オゼンピック皮下注 2mg（PDS290 ペン型注入器のセマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤）であった。セマグルチドの濃度を除き、第 3 相試験で使用したセマグルチド濃度 1.0 mg/mL 製剤とオゼンピック皮下注 2mg（セマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤）は同じであった。

NN9535-4588 試験では、セマグルチド濃度 0.5 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器の 0.25 mg 投与用製剤、4 回目投与後）と、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド濃度 1.34 mg/mL の製剤（オゼンピック皮下注 2mg）を比較した。したがって NN9535-4588 試験におけるこれら 2 製剤の比較は、肥満症の第

3相試験で使用された製剤と比較する場合〔0.5 mg/mL（単回使用ペン型注入器）及び1.0 mg/mL（PDS290 ペン型注入器）〕よりも濃度差が大きい製剤間での比較（0.5 及び 1.34 mg/mL）となっている。さらに、単回投与のクロスオーバー試験（NN9535-3687 試験、オゼンピック皮下注 2mg 承認申請時に参考資料として提出）において、セマグルチド濃度 1.0 mg/mL 製剤と 3.0 mg/mL 製剤の比較では、AUC 及び C_{max} について同等性が示されている。この結果から、この濃度範囲内での製剤間（NN9535-4588 試験で対照薬として使用されたセマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤と第3相試験で使用されたセマグルチド濃度 1.0 mg/mL など）の同等性が支持される。NN9535-3687 試験で用いられた製剤は、セマグルチド濃度を除き、第3相試験で使用された対照薬（セマグルチド濃度 1.0 mg/mL 製剤）と同じであった。

0.25 mg のセマグルチド用量は、用量漸増中に起こる胃腸障害の有害事象を軽減するための開始用量としてのみ使用されるため、治療用量としては検討していない。NN9535-4588 試験での 0.25 mg 投与は、この使用目的に沿って行われた。

概して、肥満症の効能又は効果の取得を目的とした申請において、NN9535-4588 試験の結果により、0.25 mg 投与用の単回使用製剤への変更は支持されると考える。

生物学的同等性評価のため並行群デザイン及びこの用量を選択した根拠は、NN9536-4590 試験の 2.7.1.3.1.1 項に示した根拠と同様である。

プライマリーエンドポイント（本概要では参照していない）：

- $AUC_{0-last,1\text{ mg}}$ ：6週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1.0 mg を1回投与したときの、0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間推移曲線下面積
- $C_{max,1\text{ mg}}$ ：6週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1.0 mg を1回投与したときに観察された最高血漿中濃度

検証的セカンダリーエンドポイント：

- $AUC_{0-168h,0.25\text{ mg,SS}}$ ：セマグルチド 0.25 mg の最終投与後、0時間から 168時間までの定常状態における血漿中濃度-時間推移曲線下面積
- $C_{max,0.25\text{ mg,SS}}$ ：セマグルチド 0.25 mg の最終投与後に観察された定常状態における最高血漿中濃度

プライマリーエンドポイントは、セマグルチド 1.0 mg の投与後、0～840時間の血漿中セマグルチド濃度-時間推移曲線から求めた。検証的セカンダリーエンドポイントは、セマグルチド 0.25 mg の最終投与後、0～168時間の血漿中セマグルチド濃度-時間推移曲線から求めた。

4つのエンドポイントはすべて対数変換し、製剤（セマグルチド／単回使用ペン型注入器、セマグルチド／PDS290 ペン型注入器）を固定効果、ベースライン体重の対数値を共変量とした正規線形モデルを用いて個別に解析した。対数変換されたエンドポイントについて推定した製剤間の差及びそれに対応する両側 90%信頼区間は元のスケールに逆変換し、製剤間の比の推定値及びその 90%信頼区間として提示した。いずれのエンドポイント（AUC 及び C_{max} ）も製剤間の比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の基準（0.80; 1.25）の範囲内にある場合に、生物学的同等性が検証されたと判断した。

NN9535-4588 試験では階層的検定手順を用い、生物学的同等性の検定は最初に 1.0 mg 用量で、次に 0.25 mg 用量で行った。その用量で生物学的同等性が検証され、なおかつ検定階層で上位に位置する用

量でも生物学的同等性が検証された場合にのみ、当該用量の生物学的同等性が検証されたと判断した。なお、本概要では、0.25 mg の用量での生物学的同等性の検討結果のみ提示する。

NN9535-4588 試験の詳細は表 2.7.1.2-1 に示す。

2.7.1.3.2 各濃度の製剤間の生物学的同等性

以下に記載するとおり、NN9536-4590 試験及び NN9535-4588 試験のデータに基づき、市販予定製剤（単回使用ペン型注入器）と第 3 相試験で使用した製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性を検討した。製剤の使用についての概要は表 2.7.1.1-4 に示す。

2.7.1.3.2.1 セマグルチドの維持用量 2.4 mg 及び漸増用量 1.0 mg 及び 1.7 mg のための製剤（NN9536-4590 試験に基づく）

セマグルチド 2.4 mg（維持用量）投与用製剤

第 3 相試験では、セマグルチド 2.4 mg（維持用量）の投与にはセマグルチド濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）を使用した。市販予定のセマグルチド製剤については、2.4 mg の投与にはセマグルチド濃度 3.2 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）を使用する。

NN9536-4590 試験では、セマグルチド 2.4 mg 最終投与後の定常状態において、セマグルチド濃度 3.2 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）と濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）を比較した。その結果、 $AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$ 及び $C_{max,2.4mg,SS}$ のいずれも生物学的同等性の基準を満たしており、濃度 3.2 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）及び濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）間の生物学的同等性が検証された。いずれのエンドポイントも、製剤間の比の 90%信頼区間は完全に（0.80; 1.25）の範囲内であった（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1 $AUC_{0-168h,2.4 mg,SS}$ 及び $C_{max,2.4 mg,SS}$ の結果（NN9536-4590 試験）

	N	Ratio	90% CI
Treatment ratio			
3.2 mg/mL semaglutide (single-dose pen-injector) / 3.0 mg/mL semaglutide (PDS290 pen-injector)			
$AUC_{0-168h,2.4 mg,SS}$	29/30	1.05	[1.00; 1.11]
$C_{max,2.4 mg,SS}$	29/30	1.16	[1.08; 1.24]

Abbreviations: $AUC_{0-168h,2.4 mg,SS}$, area under the plasma semaglutide concentration-time curve from 0 to 168 hours at steady state after the last 2.4 mg dose; CI, confidence interval; $C_{max,2.4 mg,SS}$, maximum observed plasma semaglutide concentration at steady state after the last 2.4 mg dose; N, number of subjects contributing to the analysis.

セマグルチド 1.0 mg（漸増用量）投与用製剤

第 3 相試験では、セマグルチド 1.0 mg（漸増用量）の投与にはセマグルチド濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）を使用した。市販予定のセマグルチド製剤については、1.0 mg の投与にはセマグルチド濃度 2.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）を使用する。

NN9536-4590 試験では、セマグルチド 1.0 mg 最終投与後の定常状態において、セマグルチド濃度 2.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）と濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）を比較した。その結果、 $AUC_{0-168h,1mg,SS}$ 及び $C_{max,1mg,SS}$ のいずれも生物学的同等性の基準を満たしており、濃度

2.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）及び濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）間の生物学的同等性が検証された。いずれのエンドポイントも、製剤間の比の 90%信頼区間は完全に（0.80; 1.25）の範囲内であった（表 2.7.1.3-2）。

表 2.7.1.3-2 AUC_{0-168h,1 mg,SS} 及び C_{max,1 mg,SS} の結果（NN9536-4590 試験）

	N	Ratio	90% CI
Treatment ratio			
2.0 mg/mL semaglutide (single-dose pen-injector) / 3.0 mg/mL semaglutide (PDS290 pen-injector)			
AUC _{0-168h,1 mg,SS}	33/31	1.04	[0.99; 1.09]
C _{max,1 mg,SS}	33/31	1.10	[1.02; 1.19]

Abbreviations: AUC_{0-168h,1 mg,SS}, area under the plasma semaglutide concentration-time curve from 0 to 168 hours at steady state after the last 1.0 mg dose; CI, confidence interval; C_{max,1 mg,SS}, maximum observed plasma semaglutide concentration at steady state after the last 1.0 mg dose; N, number of subjects contributing to the analysis.

セマグルチド 1.7 mg（漸増用量）投与用製剤

第 3 相試験では、セマグルチド 1.7 mg（漸増用量）の投与にはセマグルチド濃度 3.0 mg/mL の製剤（PDS290 ペン型注入器）を使用した。市販予定のセマグルチド製剤については、1.7 mg の投与にはセマグルチド濃度 2.27 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）を使用する。

単回使用のペン型注入器の 1.7 mg 投与用製剤のセマグルチド濃度（2.27 mg/mL）は、2.4 mg 投与用製剤（セマグルチド濃度 3.2 mg/mL）と 1.0 mg 投与用製剤（セマグルチド濃度 2.0 mg/mL）の間に含まれている（表 2.7.1.1-4）。また、NN9536-4590 試験において、1.0 mg 投与用製剤（単回使用ペン型注入器：濃度 2.0 mg/mL、PDS290 ペン型注入器：濃度 3.0 mg/mL）及び 2.4 mg 投与用製剤（単回使用ペン型注入器：濃度 3.2 mg/mL、PDS290 ペン型注入器：濃度 3.0 mg/mL）の生物学的同等性は検証されている。以上のデータから、セマグルチド 1.7 mg（漸増用量）投与用製剤に関して、第 3 相試験で使用した製剤（濃度 3.0 mg/mL）から、市販予定製剤（濃度 2.27 mg/mL）への変更は支持されると考える。

また、NN9536-4590 試験におけるセマグルチドのトラフ濃度について、0.25、0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg のすべての用量にわたって、用量に比例した増加がみられた（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-3）。これは、単回使用ペン型注入器の製剤及び PDS290 ペン型注入器の製剤のいずれでも認められた。セマグルチドのトラフ濃度に関するこれらの結果、ならびに 1.0 及び 2.4 mg 投与用製剤についてそれぞれ新旧製剤間の生物学的同等性が検証されていることから、セマグルチド 1.7 mg（漸増用量）投与用製剤に関して、第 3 相試験で使用した製剤から市販予定製剤への変更は支持されると考える（2.7.1.3.2.2 項に記載する 0.25 及び 0.5 mg 投与用製剤についても同様に支持される）。

2.7.1.3.2.2 セマグルチドの漸増用量 0.25 mg 及び 0.5 mg のための製剤（NN9535-4588 試験に基づく）

第 3 相試験では、セマグルチド 0.25 及び 0.5 mg（漸増用量）の投与にはセマグルチド濃度 1.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）を使用した。市販予定のセマグルチド製剤については、これらの用量の投与には、それぞれ濃度 0.5 mg/mL 製剤及び濃度 1.0 mg/mL 製剤（いずれも単回使用ペン型注入器）を使用する。

セマグルチド 0.25 mg（漸増用量）投与用製剤

セマグルチド 0.25 mg（漸増用量）の投与について、市販予定の濃度 0.5 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）と第 3 相試験で使用した濃度 1.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性は、NN9535-4588 試験の結果から支持される。

NN9535-4588 試験において、0.25 mg の用量で、単回使用ペン型注入器のセマグルチド濃度 0.5 mg/mL 製剤及び PDS290 ペン型注入器のセマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤を投与した時、 $AUC_{0-168h,0.25\text{ mg,SS}}$ 及び $C_{\max,0.25\text{ mg,SS}}$ の製剤間の比の 90%信頼区間は (0.80; 1.25) の範囲内であった（表 2.7.1.3-3）。なお、NN9535-4588 試験では、階層的検定手順に従い 0.25 mg 投与用製剤間での生物学的同等性の検証を実施していないことに留意する必要がある（1.0 mg 投与用製剤間の生物学的同等性が検証されなかったため）（2.7.1.3.1.2 項）。

表 2.7.1.3-3 $AUC_{0-168h,0.25\text{ mg,SS}}$ 及び $C_{\max,0.25\text{ mg,SS}}$ の結果（NN9535-4588 試験）

	N	Ratio	90% CI
Treatment ratio			
0.5 mg/mL semaglutide (single-dose pen-injector) / 1.34 mg/mL semaglutide (PDS290 pen-injector)			
$AUC_{0-168h,0.25\text{ mg,SS}}$	33/32	1.08	[1.03; 1.13]
$C_{\max,0.25\text{ mg,SS}}$	33/32	1.10	[1.05; 1.15]

Note: No confirmatory testing for bioequivalence was performed at the 0.25 mg dose level in trial NN9535-4588 due to the hierarchical testing approach (as bioequivalence for semaglutide 1.0 mg was not confirmed).

Abbreviations: $AUC_{0-168h,0.25\text{ mg,SS}}$, area under the plasma semaglutide concentration-time curve from 0 to 168 hours at steady state after the last 0.25 mg dose; CI, confidence interval; $C_{\max,0.25\text{ mg,SS}}$, maximum observed plasma semaglutide concentration at steady state after the last 0.25 mg dose; N, number of subjects contributing to the analysis.

第 3 相試験で使用した 0.25 mg 投与用製剤（PDS290 ペン型注入器）の濃度（1.0 mg/mL）は、NN9535-4588 試験の対照薬である 0.25 mg 投与用製剤（PDS290 ペン型注入器）の濃度（1.34 mg/mL）より低かった。また、NN9535-4588 試験では、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤（0.5 mg/mL）と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤（1.34 mg/mL）の比較において生物学的同等性が示された。これらのデータから、セマグルチド 0.25 mg（漸増用量）投与用製剤に関して、第 3 相試験で使用した製剤（濃度 1.0 mg/mL）から、市販予定製剤（濃度 0.5 mg/mL）への変更は支持されると考える。

セマグルチド 0.5 mg（漸増用量）投与用製剤

セマグルチド 0.5 mg（漸増用量）の投与について、市販予定の濃度 1.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）と、第 3 相試験で使用した濃度 1.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性は、NN9535-4588 試験の結果から支持される。

セマグルチド 0.5 mg の投与について、市販予定の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤の濃度（1.0 mg/mL）と、第 3 相試験で使用した PDS290 ペン型注入器の製剤の濃度（1.0 mg/mL）は、いずれも NN9535-4588 試験で比較した製剤（単回使用ペン型注入器：濃度 0.5 mg/mL、PDS290 ペン型注入器：濃度 1.34 mg/mL）の濃度範囲に含まれる。NN9535-4588 試験では、単回使用ペン型注入器のセマ

グルチド製剤（濃度 0.5 mg/mL）と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤（1.34 mg/mL）を比較した結果、生物学的同等性が示された（表 2.7.1.3-3）。

さらに、NN9535-4588 試験及び NN9536-4590 試験では、漸増用量である 0.5 mg の最終投与後にトラフ値を測定するための検体を採取しており（試験デザイン：図 2.7.1.3-2 及び図 2.7.1.3-1）、これらのデータは、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と第 3 相試験で使用した PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の比較を支持するものであった。

NN9535-4588 試験では、トラフの薬物動態測定のための検体は、1.0 mg 投与直前〔すなわち、0.5 mg の 2 回目の投与後（0.5 mg 最終投与後）約 168 時間〕に採取した。なお、0.5 mg 投与時のトラフ濃度は 2 回投与に基づくものであり蓄積が十分ではないことに留意が必要である。また、本試験では、0.25 mg の最終投与後（すなわち 4 回投与での蓄積を含む）のトラフ濃度も得られている。0.25 mg 及び 0.5 mg 投与後のセマグルチドのトラフ濃度〔幾何平均（変動係数）〕〔NN9535-4588 試験（Module 5.3.1.2）Tables 14.2.3, 14.2.4〕を以下に示す。

- 6.70 (13.14) nmol/L : 0.25 mg 投与後、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤
- 6.20 (20.09) nmol/L : 0.25 mg 投与後、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤
- 11.81 (15.41) nmol/L : 0.5 mg 投与後、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤
- 10.77 (21.39) nmol/L : 0.5 mg 投与後、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤

単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤及び PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤のトラフ濃度は、AUC（2 製剤間の比は約 1.08~1.10）及び用量比例性を仮定したときに予測される結果と一致していた。

NN9536-4590 試験では、週 1 回投与 4 回実施後の定常状態においてトラフの薬物動態測定のための検体を採取しており、これにより、単回使用ペン型注入器及び PDS290 ペン型注入器の製剤のいずれでも、すべての用量にわたって用量比例性が認められた（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-3）。0.25 mg 及び 0.5 mg 投与後のセマグルチドのトラフ濃度〔幾何平均（変動係数）〕〔NN9535-4590 試験（Module 5.3.1.2）Appendix 16.2.5, Table 16.2.5.1〕を以下に示す。

- 5.90 (18.4) nmol/L : 0.25 mg 投与後、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤
- 4.89 (64.0) nmol/L : 0.25 mg 投与後、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤（LLOQ を下回った検体が 1 件認められた）
- 12.74 (18.3) nmol/L : 0.5 mg 投与後、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤
- 11.98 (20.6) nmol/L : 0.5 mg 投与後、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤

上記に加え、NN9536-4590 試験では、2.4 mg の投与においてほぼ同じ濃度の製剤間（単回使用ペン型注入器の濃度 3.2 mg/mL 製剤と PDS290 ペン型注入器の濃度 3.0 mg/mL 製剤、表 2.7.1.3-1）で生物学的同等性が示されたことは重要である。

以上のデータから、セマグルチド 0.5 mg（漸増用量）投与用製剤に関して、第 3 相試験で使用した製剤（1.0 mg/mL）から、市販予定製剤（1.0 mg/mL）への変更は支持されると考える。

2.7.1.3.3 NN9536-4590 試験及び NN9535-4588 試験における薬力学的作用及び安全性

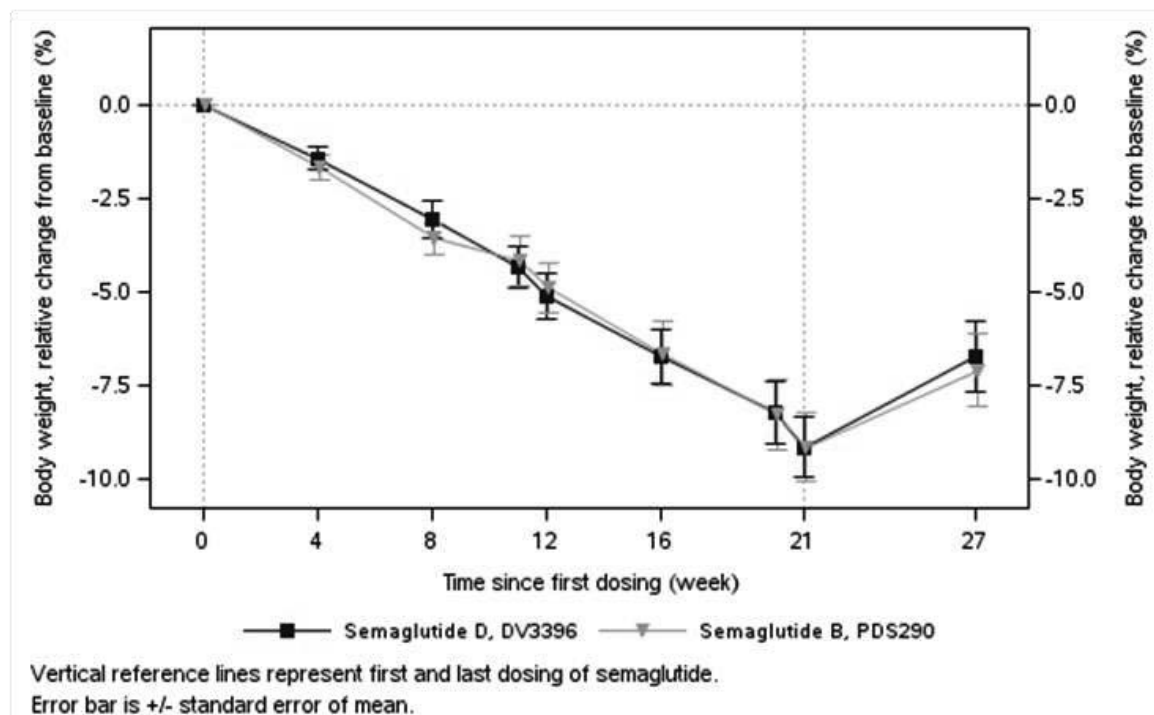
NN9536-4590 試験では、第3相試験と同じ用法・用量（用量及び4週間ごとの漸増）を用い、市販後の投与方法と同様であったため、用量漸増期間の薬力学的作用（体重減少など）及び忍容性（胃腸障害の有害事象など）を投与群間で比較することが可能であった。NN9535-4588 試験では、0.25 mg 週1回投与（4回）は市販後の投与方法と同様であった。その後、0.5 mg を2回、1.0 mg を1回、それぞれ週1回投与した。

NN9536-4590 試験

NN9536-4590 試験では、市販予定製剤（単回使用ペン型注入器）で推奨する用法及び第3相試験で使用した製剤（PDS290 ペン型注入器）の用量漸増法に従い、セマグルチドの用量漸増は4週間ごとに行った。このことから、NN9536-4590 試験のデータは、各用量における薬力学的作用（体重減少効果）及び安全性データの評価に適切と考えられる。安全性データについては、用量漸増時の胃腸障害に対する忍容性を製剤間で比較するため、各用量の特定の胃腸障害の有害事象（「悪心」及び「下痢」）を提示した。用量別の薬力学的作用及び胃腸障害の有害事象を以下に要約する。

NN9536-4590 試験では、薬力学的作用としてベースラインから投与終了時（21週）までの体重の変化の検討を副次的目的とした。ベースラインの平均体重（標準偏差）は96.8（11.4）kgであり、ベースラインからの体重減少は投与期間を通して2つの製剤投与群で同程度であった（[図 2.7.1.3-3](#)）。ベースラインから21週までの体重変化率の推定値は、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で-9.3%、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤で-9.0%であり、製剤間の差は認められなかった〔製剤間差の推定値：-0.3%（95%信頼区間：-2.5; 2.0）〕〔NN9536-4590 試験（Module 5.3.1.2）EOT Table 14.2.24〕。

図 2.7.1.3-3 ベースラインからの体重変化率 (%) の推移 (NN9536-4590 試験)



Note: Full analysis set. Semaglutide once weekly doses: weeks 0–4: 0.25 mg; weeks 5–8: 0.5 mg, weeks 9–12: 1.0 mg; weeks 13–16: 1.7 mg; weeks 17–21: 2.4 mg, thereafter until week 27 is off-treatment

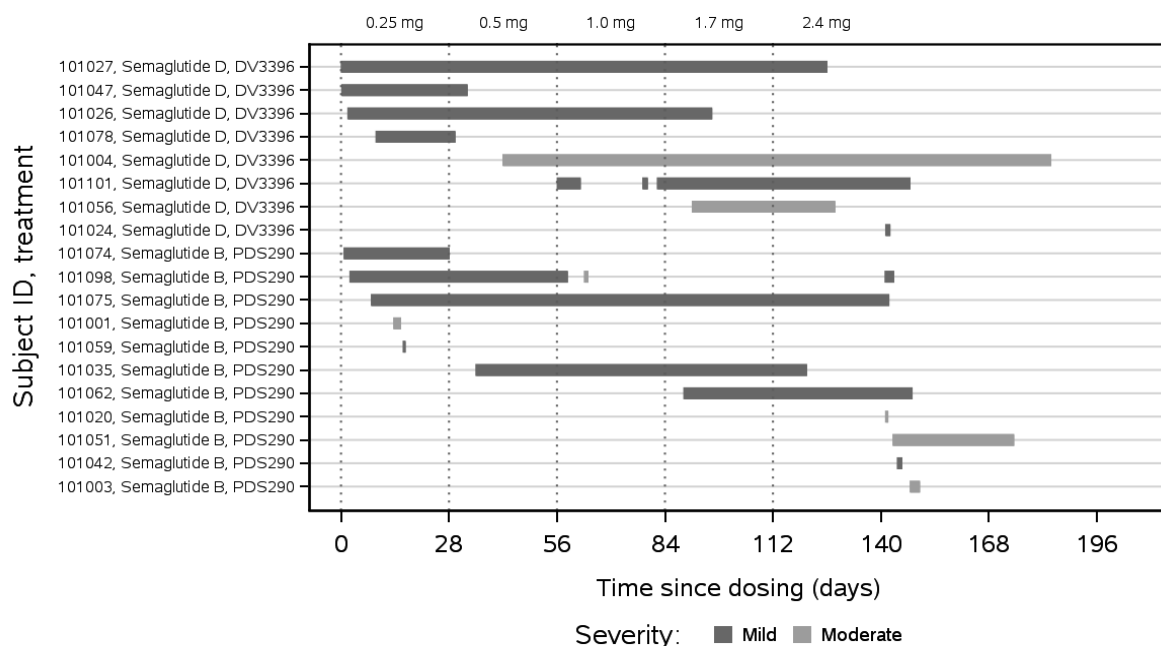
Abbreviations: Semaglutide D, DV3396 single-dose pen-injector; semaglutide B, PSD290 pen-injector

安全性及び忍容性

有害事象の総発現件数は2つの製剤で同程度であり、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で計28例(82.4%)及びPDS290ペン型注入器のセマグルチド製剤で計31例(91.2%)の被験者から有害事象が報告された。有害事象の発現による試験の早期中止はなかった。単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で1件の重篤な有害事象が報告された(基本語:「上室性不整脈」)。他の原因として動脈性高血圧が報告され、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。予測されたとおり、大部分は胃腸障害に関連した有害事象であり、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤では22例(64.7%)、PDS290ペン型注入器のセマグルチド製剤では24例(70.6%)に報告された。

各被験者の「悪心」及び「下痢」の発現状況を各用量の投与期間の情報と共に図2.7.1.3-4及び図2.7.1.3-5に示す(被験者番号及び製剤を表示)。単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤とPDS290ペン型注入器のセマグルチド製剤との間に明らかな差は認められなかった。

図 2.7.1.3-4 治験薬投与下における「悪心」の発現時期及び持続期間（NN9536-4590 試験）

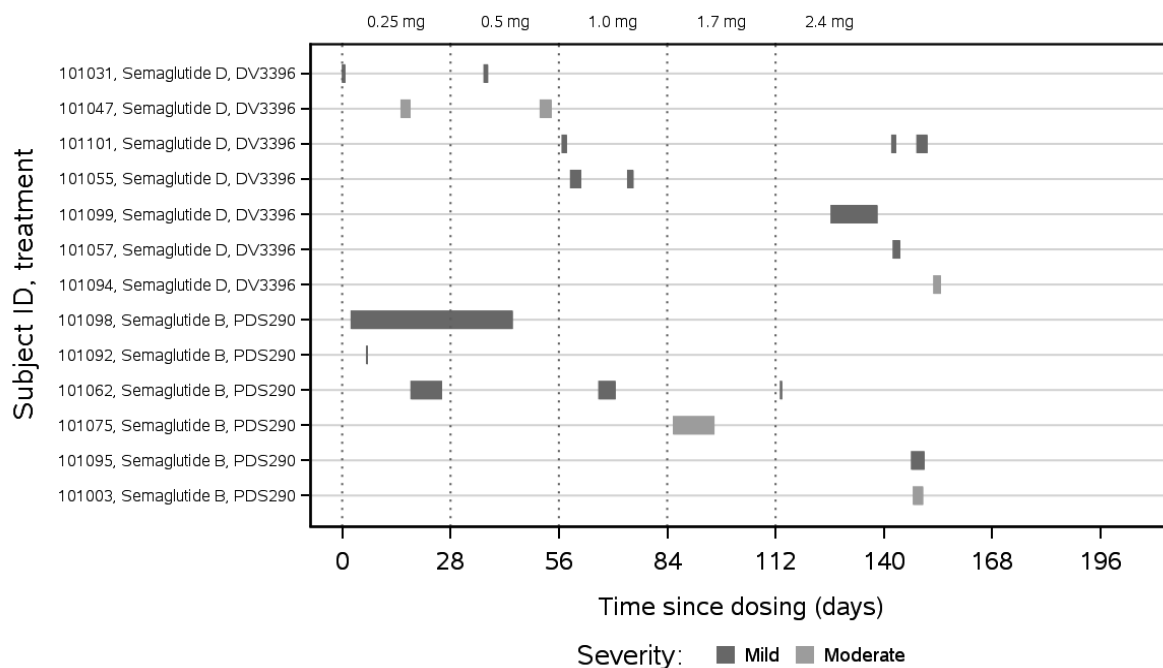


Vertical reference lines mark the start of a new dose escalation period

Note: Safety analysis set

Abbreviations: Semaglutide D, DV3396: single-dose pen-injector; semaglutide B, PDS290: PSD290 pen-injector

図 2.7.1.3-5 治験薬投与下における「下痢」の発現時期及び持続期間（NN9536-4590 試験）



Vertical reference lines mark the start of a new dose escalation period

Note: Safety analysis set

Abbreviations: Semaglutide D, DV3396: single-dose pen-injector; semaglutide B, PDS290: PSD290 pen-injector

NN9535-4588 試験

NN9535-4588 試験では、最初にセマグルチド 0.25 mg を 4 回、その後 0.5 mg を 2 回、最後に 1.0 mg を 1 回投与した（いずれも週 1 回皮下投与）。この用量漸増法は推奨用法（4 週間ごとの用量漸増）とは異なる。また、本試験では用量別のデータはないため、以下には試験全体のデータの概要を示す。

ベースライン（投与前）の平均体重（標準偏差）は 86.0 (8.8) kg 及び 87.7 (9.8) kg であり、来院 17 における体重変化量は、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で -3.3 (1.8) kg、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤で -3.5 (2.7) kg であった〔NN9535-4588 試験 (Module 5.3.1.2)、EOT Tables 14.3.6.3、14.3.6.4〕。体重変化の検討は本試験の目的ではなかったため、各用量での評価は行われなかった。有害事象を発現した被験者の割合は 2 つの製剤で同程度であったが、有害事象の発現件数は、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤と比較して単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で多かった〔NN9535-4588 試験 (Module 5.3.1.2) Table 12-1〕。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度の事象であった。有害事象の発現による試験の早期中止はなく、重篤な有害事象は報告されなかった。

予測されたように、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〔NN9535-4588 試験 (Module 5.3.1.2) Section 12.1.2.1〕。胃腸障害の有害事象の発現件数は、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤〔19 例 (57.6%) 38 件〕と比較して、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤〔25 例 (71.4%) 59 件〕で多かった。本試験において、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤と比較して単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で高かったのは、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で C_{max} が相対的に高かったことに関連する可能性が考えられた。ただし、2 週間という短期間で用量漸増を用いているため、本結果の解釈には注意が必要である。実臨床では、胃腸障害の有害事象を軽減するため 4 週間かけて用量を漸増するため (0.25、0.5、1.0 mg)、本試験で認められた高い C_{max} が全般的な安全性に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。

NN9535-4588 試験の安全性データは、確立されたセマグルチド皮下投与の安全性プロファイルと概ね同様であった。

2.7.1.3.4 結論

NN9536-4590 試験及び NN9535-4588 試験の結果に基づくと、第 3 相試験で使用した PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤から、市販予定の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤への処方及び製剤濃度の変更は支持される。

2.7.1.4 付録

本概要に対する付録は、付録 2.7.1.4.1 及び付録 2.7.1.4.2 として添付した。

参考文献

- ¹ European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 Jan 2010.
- ² 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和2年3月19日改訂、薬生薬審発0319第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- ³ Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Draft guidance, Clinical Pharmacology. Feb 2019.
- ⁴ Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements, section 38(c) and 38(e). 2019.
- ⁵ Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. Jan 2001.
- ⁶ Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Handling and Retention of BA and BE Testing Samples. May 2004.
- ⁷ Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2001.
- ⁸ Food and Drug Administration, CDER and CVM. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2018.
- ⁹ European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2**). 21 Jul 2011.
- ¹⁰ Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;48(5):1267-81.
- ¹¹ European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). 18 May 2017.
- ¹² Food and Drug Administration CDER and CBER. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-drug Antibody Detection. Jan 2019.
- ¹³ United States Pharmacopeia. Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-drug Antibodies. 2017.
- ¹⁴ Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods.* 2004;289(1-2):1-16. PMID: 15251407. DOI: 10.1016/j.jim.2004.06.002.
- ¹⁵ Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR, et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. *J Immunol Methods.* 2007;321(1-2):1-18. PMID: 17307199. DOI: 10.1016/j.jim.2006.12.004.
- ¹⁶ Gupta S, Devanarayan V, Finco D, Gunn GR, 3rd, Kirshner S, Richards S, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;55(5):878-88. PMID: 21531522. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.03.038.
- ¹⁷ Health Canada. Guidance Document. Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 01 Sep 2018.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD








2.7.1.4 付録

1.セマグルチドのバイオアナリティカルレポート の概要

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

List of abbreviations

BAR	bioanalytical report
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ISR	incurred sample reanalysis
LC-MS/MS	liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection
s.c.	subcutaneous(ly)

Trial ID and clinical trial report location Phase	Protocol title	Matrix	Assay principle	Assay validation study ID Location	Laboratory	ISR performed	BAR ID Location Date
Trial 4455 (M 5.3.4.2) Phase 1	Effect of semaglutide 2.4 mg once-weekly on gastric emptying in subjects with obesity	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA11388; ZZ44775 M 5.3.1.4		Yes	CA27026 Trial 4455 (M 5.3.4.2), Appendix 16.2.9 Jan-2020
Trial 4153 (M 5.3.5.1) Phase 2	Investigation of safety and efficacy of once-daily semaglutide in obese subjects without diabetes mellitus	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA11388; ZZ44775 M 5.3.1.4		Yes	CA17150-01 Trial 4153 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.8 Oct-2017
Trial 4373 (M 5.3.5.1) Phase 3	Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA11388; ZZ44775 M 5.3.1.4		Yes	CA24205-01 Trial 4373 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.9 Jul-2020
Trial 4374 (M 5.3.5.1) Phase 3	Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA11388; ZZ44775 M 5.3.1.4		Yes	CA24206-01 Trial 4374 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.9 Aug-2020
Trial NN9535-4588 (M 5.3.1.2) Phase 1	A trial to demonstrate bioequivalence between semaglutide D formulations for the DV3396 pen-injector and the formulation for the PDS290 semaglutide pen-injector	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA23343; CA29114 M 5.3.1.4		Yes	CA29137-01 Trial NN9535-4588 (M 5.3.1.2), Appendix 16.2.9 Aug-2020
Trial 4590 (M 5.3.1.2) Phase 1	A trial to demonstrate bioequivalence between semaglutide formulation D with the DV3396 pen-injector and formulation B with the PDS290 pen-injector in subjects with overweight or obesity	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA11388; ZZ44775 M 5.3.1.4		Yes	CA29138-01 Trial 4590 (M 5.3.1.2), Appendix 16.2.9 Nov-2020
Trial 4382 (M 5.3.5.1) Phase 3	Effect and safety of semaglutide 1.7 mg and 2.4 mg once weekly in East Asian subjects with overweight or obesity	K ₃ EDTA Plasma	LC-MS/MS	CA11388; ZZ44775 M 5.3.1.4		Yes	CA24204-01 Trial 4382 (M 5.3.5.1), Appendix 16.2.9 Feb-2021

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.1.4 付録

2.セマグルチドの測定法のバリデーション

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

List of abbreviations

Conc.	concentration
CV	coefficient of variation
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
IS	internal standard
LC-MS/MS	liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection
LLOQ	lower limit of quantification
Max.	maximum
QC	quality control

Assay validations summary - semaglutide

Study ID	Matrix	Analyte	Extraction method/ Detection method	Internal standard	Standard curve range	LLOQ	QC low conc.	QC low precision and accuracy	QC medium conc.	QC medium precision and accuracy	QC high conc.	QC high precision and accuracy	Room temperature stability duration	Processed sample stability	Freeze/thaw stability (number of cycles)	Long-term stability duration	Max. duration of study sample storage from collection	Dilution inearity
AA95860	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	NNC0113-0000-0679 (analogue)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L	CV%: 3.6-10.0% Accuracy: 89.5-95.0%	9.73 nmol/L	CV%: 3.0-15.3% Accuracy: 88.7-95.3%	48.6 nmol/L	CV%: 2.7-12.7% Accuracy: 88.0-91.5%	26 hours	173 hours	3 cycles at -20°C and 2 cycles at -80°C	144 days at -20°C 24 days at -80°C	803 days at -20°C	Dilution x5
CA11388	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L	CV%: 2.7% Accuracy: 98.9%	9.73 nmol/L	CV%: 2.2% Accuracy: 98.6%	48.6 nmol/L	CV%: 3.6% Accuracy: 96.3%		172 hours		463 days at -20°C	803 days at -20°C	
CA12337	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L		9.73 nmol/L		48.6 nmol/L		72 hours				803 days at -20°C	
ZZ44775	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L	CV%: 5.9-9.9% Accuracy: 90.0-100.1%	9.73 nmol/L	CV%: 2.9-4.7% Accuracy: 96.6-99.1%	48.6 nmol/L	CV%: 4.3-7.3% Accuracy: 90.4-101.4%					803 days at -20°C	Dilution x5
CA17145	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L		9.73 nmol/L		48.6 nmol/L				7 cycles	1021 days at -20°C 351 days at -80°C	803 days at -20°C	
AA98749	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	NNC0113-0000-0679 (analogue)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L		9.73 nmol/L		48.6 nmol/L		No significant impact on determination of semaglutide in human plasma fortified with paracetamol.					

Study ID	Matrix	Analyte	Extraction method/ Detection method	Internal standard	Standard curve range	LLOQ	QC low conc.	QC low precision and accuracy	QC medium conc.	QC medium precision and accuracy	QC high conc.	QC high precision and accuracy	Room temperature stability duration	Processed sample stability	Freeze/thaw stability (number of cycles)	Long-term stability duration	Max. duration of study sample storage from collection	Dilution inearity
CA23034	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.729-60.8 nmol/L	0.729 nmol/L	2.19 nmol/L		9.73 nmol/L		48.6 nmol/L					Recovery: Semaglutide 45.6-50.1%, IS (NNC0113-0000-4196) 55.1% No impact due to hyperlipidaemic matrix was demonstrated. No impact due to type 2 diabetic patient matrix was demonstrated		
CA23343	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.250-20.0 nmol/L	0.250 nmol/L	0.750 nmol/L	CV%: 3.9% Accuracy: 93.2%	4.00 nmol/L	CV%: 3.8% Accuracy: 96.3%	16.0 nmol/L	CV%: 3.7% Accuracy: 97.5%		131 hours	3 cycles at -20°C and 1 cycle at -80°C	162 days at -20°C (0.750 nmol/L)	179 days at -20°C	Dilution x5
CA29114	K ₃ EDTA Plasma	Semaglutide (NNC0113-0000-0217)	Plasma protein precipitation LC-MS/MS	Semaglutide N15C13 (NNC0113-0000-4168 SIL)	0.250-20.0 nmol/L	0.250 nmol/L	0.750 nmol/L	CV%: 1.7-4.1% Accuracy (%Bias): 0.0-4.3%	4.00 nmol/L	CV%: 1.4-3.9% Accuracy (%Bias): -1.3-6.0%	16.0 nmol/L	CV%: 1.1-6.0% Accuracy (%Bias): -1.9-5.0%				374 days at -20°C (0.750 nmol/L)	179 days at -20°C	Dilution x10

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.2 臨床薬理試験

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	4
略語一覧.....	6
2.7.2.1 背景及び概観	7
2.7.2.1.1 背景.....	7
2.7.2.1.1.1 セマグルチド（遺伝子組換え）	7
2.7.2.1.1.2 肥満症のための臨床開発プログラム.....	7
2.7.2.1.1.3 オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムで得られたセマグルチドの臨床薬理学的特 性の要約	7
2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの概観.....	8
2.7.2.1.2.1 COVID-19 の影響.....	10
2.7.2.1.3 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴	10
2.7.2.1.3.1 試験デザイン、試験対象集団及び治験薬の投与.....	10
2.7.2.1.3.2 生物学的分析（バイオアナリシス）	12
2.7.2.1.3.2.1 薬物動態.....	12
2.7.2.1.3.2.2 薬力学的作用.....	12
2.7.2.1.3.3 薬物動態の解析	13
2.7.2.1.3.3.1 薬物動態エンドポイント及び統計解析.....	13
2.7.2.1.3.3.2 母集団薬物動態解析.....	13
2.7.2.1.3.4 薬力学的作用の解析	15
2.7.2.1.3.4.1 薬力学的作用の評価法.....	15
2.7.2.1.3.4.2 薬力学的作用エンドポイント.....	16
2.7.2.1.3.4.3 薬力学的作用エンドポイントの統計解析.....	16
2.7.2.1.3.5 曝露量－反応解析	18
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	20
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	21
2.7.2.3.1 薬物動態の評価.....	21
2.7.2.3.1.1 定常状態における薬物動態	21
2.7.2.3.1.2 用量比例性	23
2.7.2.3.1.3 母集団薬物動態解析－共変量解析.....	25
2.7.2.3.1.4 薬物相互作用－オゼンピック皮下注の開発プログラムの参照.....	26
2.7.2.3.2 薬力学的作用の評価.....	27
2.7.2.3.2.1 自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量.....	27
2.7.2.3.2.2 食欲の主観的評価	28
2.7.2.3.2.3 食行動のコントロールに関する質問票及び食物の嗜好.....	31
2.7.2.3.2.4 体重の変化	32

2.7.2.3.2.5	胃内容排出	33
2.7.2.3.3	曝露量－反応関係の評価	34
2.7.2.3.3.1	体重に対するセマグルチドの曝露量の影響	34
2.7.2.3.3.2	胃腸障害の有害事象に対するセマグルチド曝露量の影響	37
2.7.2.3.4	用法・用量に関する検討	40
2.7.2.3.4.1	維持用量（案）	40
2.7.2.3.4.2	投与忘れ	40
2.7.2.4	特別な試験	42
2.7.2.4.1	QTcによる心室再分極	42
2.7.2.4.2	抗体	44
	参考文献	47

目次

	ページ
図 2.7.2.1-1	肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の臨床試験の概観 9
図 2.7.2.3-1	セマグルチド 2.4 mg (左) 及び 1.0 mg (右) の定常状態におけるセマグルチド濃度の推移—幾何平均 (4590 試験) 21
図 2.7.2.3-2	セマグルチド 2.4 mg 群に無作為割り付けされた非アジア人、日本人、アジア人 (非日本人) 被験者におけるセマグルチド曝露量 (推定値) 23
図 2.7.2.3-3	セマグルチドのトラフ濃度—単回使用ペン型注入器の製剤 (左) 及び PDS290 ペン型注入器の製剤 (右) (4590 試験) 24
図 2.7.2.3-4	セマグルチドの曝露量の用量比例性 (4382 試験) 25
図 2.7.2.3-5	セマグルチド曝露量に対する共変量の影響—forest plot (4373、4374 及び 4382 試験) 26
図 2.7.2.3-6	空腹感、満腹感、飽満感、予想食事摂取量及び総合的な食欲スコア (OAS) の VAS プロファイル (4455 試験) 29
図 2.7.2.3-7	食後の食欲スコア (VAS 法による評価) —forest plot (4455 試験) 30
図 2.7.2.3-8	食行動のコントロールに関する質問票 (CoEQ) —forest plot (4455 試験) 31
図 2.7.2.3-9	ベースラインからの体重変化率 (%) の平均推移 [4455 試験 (左) 及び 4590 試験 (右)] 32
図 2.7.2.3-10	胃内容排出—パラセタモール濃度の推移 (4455 試験) 33
図 2.7.2.3-11	ベースラインからの体重変化率 (%) とセマグルチド曝露量の関係 (4373、4374 及び 4382 試験) 35
図 2.7.2.3-12	日本人と非日本人におけるベースラインからの体重変化率 (%) とセマグルチド曝露量の関係—2 型糖尿病の有無別 36
図 2.7.2.3-13	5%、10%、15% 及び 20% 以上の体重減少を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量の関係 (4373、4374 及び 4382 試験) 37
図 2.7.2.3-14	胃腸障害の有害事象 (A)、悪心 (B) 及び嘔吐 (C) を発現した被験者の割合 (4373、4374 及び 4382 試験) 38
図 2.7.2.3-15	日本人と非日本人における胃腸障害の有害事象 (種類及び重症度を問わない) (上)、悪心 (中) 及び嘔吐 (下) を発現した被験者の割合—2 型糖尿病の有無別 (4373、4374 及び 4382 試験) 39
図 2.7.2.3-16	投与が遅れた時のその後のセマグルチド濃度プロファイルのシミュレーション (4382 試験) 41
図 2.7.2.4-1	セマグルチド 2.4 mg の曝露量 (4373、4374 及び 4382 試験) とセマグルチド 1.5 mg の曝露量 (NN9535-3652 試験) 43
図 2.7.4.4-2	ベースラインから 68 週までの QTcF 間隔の変化量に対する 68 週のセマグルチド濃度 (4382 試験) 44
図 2.7.2.4-3	抗セマグルチド抗体の有無別のセマグルチド曝露量 (4373、4374 及び 4382 試験) 45

表目次

	ページ
表 2.7.2.1-1	臨床薬理を評価した試験の主要な試験デザインの概要 11
表 2.7.2.1-2	母集団薬物動態モデルの共変量の定義 14
表 2.7.2.1-3	評価した主な薬力学的作用エンドポイント 16
表 2.7.2.2-1	個々の臨床薬理試験の要約 20
表 2.7.2.3-1	定常状態におけるセマグルチドの薬物動態エンドポイント（4590 試験） 22
表 2.7.2.3-2	モデルから求めたセマグルチドの C_{avg} （4382 試験） 22
表 2.7.2.3-3	セマグルチド 2.4 mg 群に無作為割り付けされた日本人、アジア人（非日本人）及び非アジア人被験者におけるモデルから求めたセマグルチドの C_{avg} 23
表 2.7.2.3-4	自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量—統計解析（4455 試験） 27
表 2.7.2.3-5	胃内容排出に対するセマグルチドの影響—パラセタモールの AUC 及び C_{max} の主要解析及び事後解析（4455 試験） 34

略語一覧

AUC	: area under the curve (曲線下面積)
AUC _{0-xh}	: area under the curve from time zero to x hours after dosing (投与後 0~X 時間の曲線下面積)
BMI	: body mass index (体容量指数)
C _{avg}	: average steady-state concentration (定常状態での平均濃度)
CI	: confidence interval (信頼区間)
CL/F	: apparent clearance (見かけのクリアランス)
C _{max}	: maximum concentration (最高血中濃度)
CoEQ	: control of eating questionnaire
COVID-19	: Coronavirus disease 2019 (新型コロナウイルス感染症)
CV	: coefficient of variation (変動係数)
CYP	: cytochrome p450 (チトクロム P450)
DPP-4	: dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチジルペプチダーゼ-4)
eGFR	: estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
EOT	: end of text
GLP-1	: glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
LC-MS/MS	: liquid chromatography and tandem mass spectrometry detection (液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析)
LLOQ	: lower limit of quantification (定量下限値)
MMRM	: mixed model for repeated measures (繰り返し測定に対する混合モデル)
OAS	: overall appetite score (総合的な食欲スコア)
PK	: pharmacokinetic(s) (薬物動態)
QT	: interval in ECG; from the start of the QRS complex to the end of the T wave (心電図における間隔; QRS 波の最初から T 波の最後までの時間)
QTc	: corrected QT interval (補正した QTc 間隔)
QTcB	: Bazett heart rate corrected QT interval (Bazett 法で補正した QT 間隔)
QTcF	: Fridericia heart rate corrected QT interval (Fridericia 法で補正した QT 間隔)
QTcI	: Individual heart rate corrected QT interval (心拍数で個別に補正した QT 間隔)
QTcL	: Linear regression heart rate corrected QT interval (線形回帰補正した QT 間隔)
STEP 1	: NN9536-4373
STEP 2	: NN9536-4374
STEP 6	: NN9536-4382
t _{max}	: time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
t _{1/2}	: elimination half-life (消失半減期)
VAS	: visual analogue scale (視覚的アナログスケール)
V _{ss/F}	: apparent volume of distribution at steady state (定常状態での見かけの分布容積)

臨床試験の表記:

肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg (週 1 回皮下投与) の開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN9536 と 4 桁の固有の番号 (例: NN9536-4455) にて特定する。本概要では、臨床試験は 4 桁の固有の番号を用いて表記する (例: 4455 試験)。他の開発プログラムの臨床試験は、プロジェクト番号 (NNXXXX) と 4 桁の固有の番号を用いて表記する (例: オゼンピック皮下注の開発プログラムは NN9535-3623)。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

2.7.2.1.1.1 セマグルチド（遺伝子組換え）

セマグルチド（遺伝子組換え）はグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログであり、GLP-1受容体作動薬に分類される。ヒトGLP-1と94%の相同性を有し、半減期が長く週1回投与に適している¹。セマグルチドは、体重に対する効果だけでなく、糖代謝及び肥満に関連する他の合併症に対する効果も持つことから、肥満症に対する新たな治療の可能性を有する。セマグルチドの生体内での作用は十分に検討されており、GLP-1受容体の特異的な活性化を介すると考えられている。生体内のGLP-1及びGLP-1受容体作動薬はいずれも、満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することによりエネルギー摂取量を減少させ、体重を減少させる^{2,3,4}。このエネルギー摂取量減少の機序は多く研究されており、視床下部及び後脳（食事摂取量の低下につながる満腹感及び食欲の制御を司る領域）に発現するGLP-1受容体が関与している^{5,6,7}。GLP-1受容体は膵臓、心臓、血管、腎臓及び免疫系の細胞にも発現しており、このことから血糖降下作用、ならびに心血管系及び細小血管系における作用についてもGLP-1受容体が仲介している可能性がある^{8,9,10}。

2.7.2.1.1.2 肥満症のための臨床開発プログラム

ノボ ノルディスク社は、新規の肥満症治療薬としてセマグルチド 2.4 mg（週1回皮下投与）を開発している。この開発プログラムは、肥満症におけるカロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドの使用を支持するものである。

セマグルチドを有効成分として含有する2型糖尿病治療薬として、週1回皮下投与製剤（オゼンピック皮下注）及び1日1回経口投与製剤（リベルサス錠）が承認されている。

セマグルチドの肥満症に対する臨床薬理プログラムは、オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムを参照することを考慮して構築されている。オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムでは、1.0 mgまでの用量についてのセマグルチドの臨床薬理学的特性を包括的に検討した（オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2）。オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムで確認された臨床薬理学的特性の要約は [2.7.2.1.1.3](#) 項に示す。

2.4 mg までの用量についてのセマグルチドの臨床薬理学的特性を検討するため、セマグルチドの肥満症のための開発プログラムの一部として3つの臨床薬理試験（1つの薬力学試験及び2つの生物学的同等性試験）を実施した。さらに、1つの第2相試験及び3つの第3相試験では、薬物動態評価のためにスパースサンプリングを行った。肥満症のためのセマグルチドの臨床試験の概要は [2.7.2.1.2](#) 項に示す。

2.7.2.1.1.3 オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムで得られたセマグルチドの臨床薬理学的特性の要約

セマグルチドは、皮下投与後の最高血中濃度到達時間（ t_{max} ）の中央値が1~3日、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が約1週間であり、週1回投与に適した薬物動態特性を有する。セマグルチドの曝露の持続化の一部は、血漿中アルブミンと広く結合する（99%超）ことによるものであり、これによって腎クリアランス

を低下させ、代謝分解から保護する。さらに、セマグルチドはジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) 酵素による分解に対しても安定している。なお、セマグルチドの曝露量は用量に比例して増加することが示されている。

セマグルチドは、排泄される前にペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖の連続的β酸化により代謝される。セマグルチド関連物質の主要排泄経路は尿及び糞であり、投与量の約3%がセマグルチド未変化体として尿中に排泄される。

軽度から重度の腎機能障害を有する被験者（血液透析を必要とする被験者を含む）及び軽度から重度の肝機能障害を有する被験者において、セマグルチドの薬物動態に対する臨床的に問題となる影響は認められなかった。

体重はセマグルチドの曝露量に対して重要であると評価された唯一の内因性要因であり、体重が重いほど曝露量は小さくなる。しかしながら、性別、年齢、人種（日本人を含む）、体重、腎機能障害及び肝機能障害の有無に関わらず、すべての患者に対し、推奨用量に従ってセマグルチドを投与する必要がある。人種がセマグルチドの曝露量に与える影響はわずかであることと一致して、0.5及び1.0 mg 投与時の定常状態におけるセマグルチドの曝露量は、日本人被験者とコーカシアン被験者の間で同程度であった。また、大腿部、腹部及び上腕部のいずれにも投与することができる。

セマグルチドは、胃内容排出を遅延させ、併用した経口薬の吸収に影響を与える可能性がある。薬物相互作用試験では、検討したすべての経口薬とセマグルチドの間に臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかったことから、併用する経口薬の用量を調節する必要はない。

セマグルチドの投与は、グルコース濃度依存的に、インスリン分泌を含むβ細胞機能の複合的な側面を改善させ、また空腹時及び食後のグルカゴン濃度を低下させることにより、空腹時及び食後血糖値を低下させる。食後血糖値の低下の機序には、胃内容排出の遅延も寄与する。

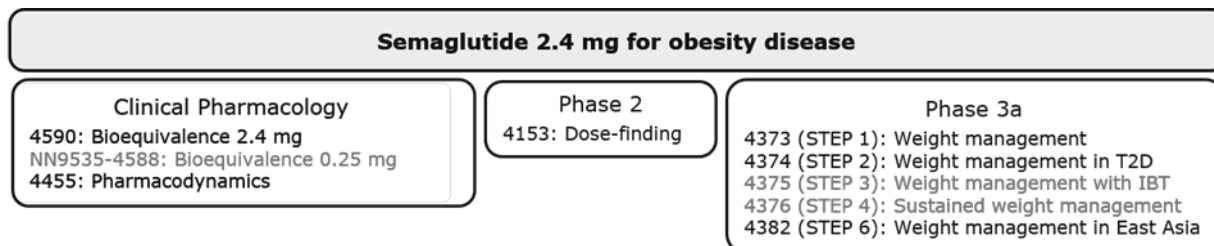
セマグルチドでみられた体重減少は主に脂肪組織の減少によるものである。体重減少の作用機序は、空腹時及び食後における食欲抑制作用であり、1日のエネルギー摂取量の低下につながる。さらに、プラセボと比較してセマグルチドは食行動のコントロールを改善し、食事に対する渴望及び高脂肪食に対する嗜好を低下させる。セマグルチドによるエネルギー消費量の増加はみられなかった。

健康被験者を対象として実施した補正したQT間隔 (QTc) 評価試験では、1.5 mg までの用量のセマグルチドでQTc間隔の延長はみられなかった。また、セマグルチドの曝露量とQTcとの間に関連性は認められなかった。

2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの概観

肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の臨床試験の概観を、図 2.7.2.1-1 に示す。

図 2.7.2.1-1 肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の臨床試験の概観



Results from trials in grey will not be presented in this summary. Trial NN9535-4588 included doses lower than the proposed treatment dose of semaglutide 2.4 mg and this trial is only relevant for bioequivalence assessments and is therefore presented in Module 2.7.1 only. Trials 4375 and 4376 do not contribute to the PK characterisation of semaglutide.

IBT: intensive behavioural therapy; T2D: type 2 diabetes.

本概要では、以下の試験から得られたデータを示す：

- 4455 試験：胃内容排出速度に対するセマグルチド 2.4 mg の影響を評価し、セマグルチド 2.4 mg の体重減少作用の機序を探索的に検討した薬力学試験
- 4590 試験：2 種類のセマグルチド製剤 [単回使用ペン型注入器 (DV3396 とも表記する) の市販予定製剤と肥満症のためのセマグルチド第 3 相開発プログラムで使用した PDS290 ペン型注入器の製剤] の生物学的同等性を検証する目的で実施した生物学的同等性試験
- 4382 試験：母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析のために薬物動態評価用のスパスサンプリングを行い、さらに曝露量と QTc 間隔との間の関連性を検討した東アジア第 3 相試験
- 4373 及び 4374 試験：母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析のために薬物動態評価用のスパスサンプリングを行った国際共同第 3 相試験 (日本人被験者を含む)

第 2 相試験 (4153 試験) でも、曝露量－反応解析のために薬物動態評価用のスパスサンプリングを行った [4153 試験 (Module 5.3.5.1) 及び Phase 2 modelling report (Module 5.3.3.5)]。本試験では、セマグルチドは第 3 相試験で用いた週 1 回投与ではなく 1 日 1 回投与であった。このため、本試験のデータは、必要に応じて第 3 相試験のデータとの比較のみに使用する。

また、肥満症のための臨床薬理プログラムを補完するため、オゼンピック皮下注の臨床薬理プログラムで得られたデータも参照する：

- NN9535-3634 試験では、人種 (日本人及びコーカシアン) がセマグルチドの薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討した。定常状態におけるセマグルチドの曝露量は、1.0 mg までの用量において日本人被験者とコーカシアン被験者の間で同程度であった [NN9535-3634 試験の臨床試験概要 (Module 2.7.6.8)]。
- 胃内容排出速度に対して、4455 試験で評価したセマグルチド 2.4 mg が及ぼす影響と過去に NN9535-3685 試験で報告されたセマグルチド 1.0 mg が及ぼす影響の比較に基づくと、セマグルチド 2.4 mg が経口薬の吸収に対して及ぼす可能性のある影響は、セマグルチド 1.0 mg が及ぼす影響を上回るものではないと考えられる。このため、セマグルチド 1.0 mg (オゼンピック皮下注) の薬物相互作用試験プログラムを肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg にも適用することは妥当であると考えられる。詳細は 2.7.2.3.1.4 項に示す。
- セマグルチドが心室再分極 (QTc により評価) に影響を及ぼす可能性は、オゼンピック皮下注の thorough QTc 評価試験 (NN9535-3652 試験) で過去に評価している。NN9535-3652 試験で

は、QTc 間隔の延長は認められず、セマグルチドの曝露量と QTc 間隔との間にも関連性は認められなかった。詳細は [2.7.2.4.1](#) 項に示す。

オゼンピック皮下注の開発プログラムで実施した *in vitro* 試験（代謝、タンパク結合及び薬物相互作用を検討する *in vitro* 試験）は、セマグルチドの肥満症のための開発プログラムを補完するのに十分であると考えられる。したがって、セマグルチドの肥満症のための開発プログラムでは、ヒト生体試料を用いたさらなる試験は実施していない。オゼンピック皮下注について実施された *in vitro* 試験の要約は、オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料の Module 2.7.2 に提示した。

2.7.2.1.2.1 COVID-19 の影響

全体として、肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理評価を裏付ける臨床試験に対し、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が及ぼす影響は非常に限定的であった。

4455 試験は COVID-19 の世界的な大流行（パンデミック）が始まる前に終了したため、COVID-19 による影響は受けなかった。

4590 試験では COVID-19 の影響は小さかった。一部の被験者は、治験実施医療機関において治験担当スタッフの管理下ではなく、自宅で治験薬の自己注射を行った。すべての被験者が治験薬の自己注射について指導を受けた。薬物動態評価のための来院は、COVID-19 による影響を受けなかった。4590 試験に COVID-19 が及ぼした影響に関する詳細については、4590 試験（Module 5.3.1.2）Section 7.3 に示す。

4373 及び 4374 試験では、ほぼすべての被験者が最終投与来院及び最終来院を完了した時期に COVID-19 のパンデミックが起こった。パンデミックの影響があったのは、主に事後調査来院（治験実施医療機関への来院の電話コンタクトへの変更）に関連するものであった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3、4374 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3〕。

4382 試験では、パンデミックの影響は主に、治験実施医療機関への来院の電話コンタクトへの変更及び計画とは異なる方法による治験薬の交付に関連するものであった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3〕。

2.7.2.1.3 試験デザイン及びデータ解析の主な特徴

2.7.2.1.3.1 試験デザイン、試験対象集団及び治験薬の投与

肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理を評価した試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

セマグルチドは皮下注射により投与し、胃腸障害の有害事象のリスクを軽減するために 4 週間ごとの用量漸増法を用いた。第 2 相試験（4153 試験）を除くすべての試験では週 1 回投与とし、0.25 mg から投与を開始して、0.5、1.0、1.7、2.4 mg の順に増量した。4374 試験において目標用量が 1.0 mg であった被験者及び 4382 試験において目標用量が 1.7 mg であった被験者では、それぞれ 1.0 mg 及び 1.7 mg まで上記と同様の方法で増量した。第 2 相試験では、1 日 1 回投与を行った。

すべての臨床試験で、PDS290 ペン型注入器で投与するセマグルチド製剤を使用した。4590 試験では、単回使用ペン型注入器を用いた市販予定製剤と PDS290 ペン型注入器を用いた製剤間の生物学的同

等性を、2.4及び1.0 mgの用量について評価した。臨床試験で使用した製剤の詳細は、Module 2.7.1.1.3に示す。

生物学的同等性試験（4590試験）を除くすべて試験では、治験薬（セマグルチド又はプラセボ）について盲検化した。4590試験は非盲検試験であった。本試験では、2種類の異なるペン型注入器を使用したため、治験薬については被験者及び治験責任医師に対して非盲検としたが、ノボ ノルディスク社はデータのレビューを盲検下で実施した。

いずれの試験も18歳以上の被験者を対象としたが、年齢の上限は試験により異なっていた。男女ともに試験に組み入れた。すべての試験において過体重又は肥満被験者を対象とし、表2.7.2.1-1に示すように試験によって異なる体容量指数（BMI）の範囲を用いた。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理を評価した試験の主要な試験デザインの概要

試験 ID 概略 投与期間 ^a	主要目的	試験デザイン	治験薬 ^b	投与被験者数	性別 年齢（下限～上限） ^c BMI（下限～上限） ^c
4455 試験 薬力学的作用 21 週間	セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与が胃内容排出に及ぼす影響をプラセボと比較する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 2.4 mg 皮下投与及びプラセボ ^b	72 例	男女 18～65 歳 30～45 kg/m ²
4590 生物学的同等性 21 週間	セマグルチド 2.4 mg の用量について、DV3396 ペン型注入器 ^d の製剤と PDS290 ペン型注入器の製剤の皮下投与時の生物学的同等性を検証する。	無作為割り付け、非盲検、並行群間	単回使用ペン型注入器又は PDS290 ペン型注入器によるセマグルチド 2.4 mg 皮下投与 ^b (用量漸増期間にセマグルチド 1.0 mg の薬物動態も評価した)	68 例	男女 18～65 歳 27.0～34.9 kg/m ²
4153 試験 用量設定 52 週間	糖尿病を有さない肥満被験者を対象として、52 週における体重の減少及び維持に関して、5 用量のセマグルチド 1 日 1 回投与の用量反応関係をプラセボを対照に評価する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 mg 皮下投与、リラグルチド 3 mg 皮下投与及びプラセボ ^{g,h}	957 例	男女 18 歳以上 30.0 kg/m ² 以上
4373 試験 (STEP 1) 体重管理 68 週間	過体重又は肥満被験者を対象として、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 2.4 mg 皮下投与及びプラセボ ^b	1961 例（日本人 100 例）	男女 18 歳以上 30.0 kg/m ² 以上又は 27.0 kg/m ² 以上かつ合併症を有する ^e

4374 試験 (STEP 2) 2型糖尿病患者の体重管理 68 週間	2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を対象として、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 1.0 mg 及び 2.4 mg 皮下投与、ならびにプラセボ ^b	2型糖尿病を有する被験者 1207 例 (日本人 125 例)	男女 18 歳以上 27.0 kg/m ² 以上
4382 試験 (STEP 6) 東アジア人被験者の体重管理 68 週間	過体重又は肥満被験者を対象として、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。	無作為割り付け、二重盲検、並行群間	セマグルチド 1.7 mg 及び 2.4 mg 皮下投与、ならびにプラセボ ^b	400 例 (2 型糖尿病を有する被験者 99 例及び 2 型糖尿病を有さない被験者 301 例) (日本人 359 例及び韓国人 41 例)	男女 18 歳以上 35.0 kg/m ² 以上かつ 1 つ以上の合併症有する又は 27.0 kg/m ² 以上かつ 2 つ以上の合併症を有する ^f

^a 計画された投与期間、^b 第 2 相試験 (4153 試験) を除くすべての試験において週 1 回投与とし、0.25 mg で投与を開始した後、0.5、1.0、1.7、2.4 mg の順に増量した。4374 試験で維持用量が 1.0 mg であった被験者では、1.0 mg まで上記と同様の方法で増量した。4382 試験で維持用量が 1.7 mg であった被験者では、1.7 mg まで上記と同様の方法で増量した。^c 上限及び下限は範囲に含まれる (選択基準に基づく)。^d 本概要では単回使用ペン型注入器と記載する。^e 合併症とは、以下に示す肥満に関連する合併症 (治療の有無を問わない) を 1 つ以上有することと定義した: 高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸又は心血管系疾患。^f 肥満に関連する合併症としては、日本肥満学会 (JASSO) の肥満症診療ガイドライン 2016 に従って以下のものを選択した: 耐糖能障害 (2 型糖尿病、耐糖能異常など)、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝疾患、月経異常・不妊、閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、運動器疾患及び肥満関連腎臓病 [肥満に関連する合併症のうち、1 つ以上は高血圧又は脂質異常症 (日本のみ: 又は 2 型糖尿病) であること]。^g 1 日 1 回投与、^h セマグルチド 0.3 mg 又は 0.4 mg 皮下投与については、2 つの異なる用量漸増法を使用した。

BMI: 体容量指数

2.7.2.1.3.2 生物学的分析 (バイオアナリシス)

2.7.2.1.3.2.1 薬物動態

血漿中セマグルチドのバイオアナリシスは、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて実施した。LC-MS/MS 法の定量下限値 (LLOQ) は 0.729 nM であった。バイオアナリシスの詳細は、Summary 2.7.1.1.4 に示す。

2.7.2.1.3.2.2 薬力学的作用

血漿中パラセタモール (アセトアミノフェン) のバイオアナリシスは、LC-MS/MS 法を用いて実施した。LC-MS/MS 法の LLOQ は 0.500 µg/mL であった [4455 試験 (Module 5.3.4.2) Appendix 16.2.9]。

2.7.2.1.3.3 薬物動態の解析

2.7.2.1.3.3.1 薬物動態エンドポイント及び統計解析

4590 試験では、単回使用ペン型注入器の市販予定製剤及び PDS290 ペン型注入器の製剤でセマグルチド 2.4 mg を投与後の定常状態におけるセマグルチド濃度の推移から、標準的な薬物動態エンドポイント (AUC_{0-168h} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 CL/F 、 $t_{1/2}$ 及び V_{ss}/F) を算出し、セマグルチド 2.4 mg の薬物動態特性を評価した。両製剤について、セマグルチド 1.0 mg を投与後の定常状態においても同様の薬物動態エンドポイント ($t_{1/2}$ 及び V_{ss}/F を除く) を算出した。薬物動態エンドポイントの算出にはノンコンパートメント法を用いた。 $AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$ 及び $C_{max,2.4mg,SS}$ は、対数変換し、製剤 (単回使用ペン型注入器の市販予定製剤によるセマグルチド 2.4 mg 投与又は PDS290 ペン型注入器の製剤によるセマグルチド 2.4 mg 投与) 及び体重の層別因子 (70.0~99.9 kg 又は 100.0~130.0 kg) を固定効果とし、体重の対数値を共変量とする共分散分析モデルを用いて別々に解析した。体重は、最終投与日又はその前の最後の利用可能な測定値を用いた。 AUC_{0-168h} は 1 回の投与間隔におけるセマグルチドの濃度-時間曲線下面積、 C_{max} はセマグルチドの最高血中濃度 (実測値)、 t_{max} はセマグルチドの最高血中濃度到達時間、 V_{ss}/F はセマグルチドの見かけの分布容積、 $t_{1/2}$ はセマグルチドの終末相の消失半減期、 CL/F はセマグルチドの見かけのクリアランスである。

4590 試験では、セマグルチド 1.0 mg と 2.4 mg の間の用量比例性について、2 種類のセマグルチド製剤 (単回使用ペン型注入器の市販予定製剤及び PDS290 ペン型注入器の製剤) で別々に評価した。エンドポイントである AUC_{0-168h} を対数変換し、対数変換値を応答変数、被験者及び用量を固定効果として交互作用を含まない分散分析モデルを用いた。比 ($AUC_{0-168h,2.4mg}/AUC_{0-168h,1.0mg}$) を 95%信頼区間とともに推定した。 C_{max} についても同じ統計解析を実施した。

4590 試験の統計解析手法に関する詳細は、4590 試験 (Module 5.3.1.2) Section 9.7 に示す。

2.7.2.1.3.3.2 母集団薬物動態解析

2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満被験者 (4373 試験)、2 型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者 (4374 試験)、あるいは 2 型糖尿病を有する又は有さない過体重又は肥満の東アジア人被験者 (4382 試験) を対象とした 3 つの第 3 相試験において、血漿中セマグルチド濃度測定のための血液検体を以下の 7~8 時点で採取した：

- 2 週 (4373 試験のみ)
- 用量漸増期間 [4373、4374 及び 4382 試験：4 週 (0.25 mg)、8 週 (0.5 mg) 及び 12 週 (1.0 mg)、ならびに 4382 試験のみ：16 週 (1.7 mg)]
- 用量維持期間 [28 週及び 52 週 (1.0、1.7 又は 2.4 mg)]
- 投与終了時 (68 週)
- 試験終了時 (75 週)

試験終了時の検体は投与終了後 7 週間に採取したため、セマグルチド濃度は LLOQ 付近又は LLOQ 未満と考えられた。そのため、モデリング解析計画 (modelling analyses plan) に事前に規定したように、試験終了時のセマグルチド濃度は母集団薬物動態解析に使用しなかった。これらの 3 つの試験から得られたデータに基づき、一次吸収及び一次消失を伴う標準的な 1-コンパートメントモデルを用い

た母集団薬物動態解析において、事前に規定した様々な共変量がセマグルチドの曝露量に与える影響を評価した。最終的な母集団薬物動態データセットには、2366例の被験者から得られた13676個の薬物動態観測値を含めた〔J-modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 8-4〕。

スパースサンプリングにより得られたデータを用いたモデルの識別可能性を確保するため、吸収速度定数は、正常血糖を有する被験者及び2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験で得られた詳細な薬物動態プロファイルに基づく薬物動態モデルから過去に推定した値 (0.0296 h^{-1}) に固定した¹¹。共変量を含まないベースモデル、検討したすべての共変量を組み込んだフルモデル及び有意な共変量を組み込んだ reduced model の推定により、検証的モデリングアプローチを実施した¹²。

定常状態における曝露量の推定

定常状態におけるセマグルチドの曝露量の推定については、母集団薬物動態の reduced model を用いて、CL/F の個々のパラメータ推定値から、定常状態の1回の投与間隔における平均セマグルチド濃度 (C_{avg}) を算出した〔J-modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 4.4.2〕。

曝露量の共変量モデル

共変量解析については、CL/F の個々のパラメータ推定値から C_{avg} を算出した後、すべての共変量の影響を同時に推定するフルモデル法を用いて、共変量の影響を推定した。事前に規定し、フルモデルに組み込んだ共変量の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2 母集団薬物動態モデルの共変量の定義

Covariate	Test categories	Reference category
Sex	Male	Female
Age group	65-<75 or ≥ 75 years	18-64 years
Race	'Black or African American', 'Asian (non-Japanese)', 'Asian (Japanese)', or 'American Indian or Alaska Native'	White
Ethnicity	'Hispanic or Latino'	'Non-Hispanic or Latino'
Body weight	5 th and 95 th percentile body weight PK population	100 kg
Renal function	'mild' (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m ²), 'moderate' (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m ²) or 'severe' (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m ²) ^a	Normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m ²)
Injection site	Thigh or upper arm	Abdomen
Glycaemic status	Prediabetes (STEP 1, STEP 6) Diabetes (STEP 2, STEP 6)	Normoglycaemic (STEP 1, STEP 6)

^a There was 1 subject with severe renal impairment included in the moderate group.

結果は、各共変量カテゴリについて、参照被験者に対する用量で補正した定常状態におけるセマグルチドの平均曝露量の比の平均とその90%信頼区間で示した（参照被験者の共変量カテゴリは表 2.7.2.1-2 に示す）。90%信頼区間が (0.80; 1.25) の範囲に含まれる場合には、その共変量は曝露量に影響を与えなかったと考えることとした。カテゴリカル変数の共変量については、被験者数が20例未満のカテゴリに属する被験者から得られたデータは、より近いと考えられる共変量グループ（又は人種など順序のない共変量については、最も例数の多い共変量グループ）に含めた。

母集団薬物動態モデルで検討した共変量に加えて、4373 及び 4374 試験におけるグローバル集団、ならびに 4382 試験における東アジア人被験者では、抗体の発現状況（抗セマグルチド抗体の有無）が曝露量に及ぼす影響を図により評価した。

用量比例性の評価のための共変量モデル

用量比例性は、2つの母集団薬物動態モデル（用量依存性を仮定しないモデルと、CL/F に対する時間依存性共変量として用量を組み込んだモデル）を用いて検討した。いずれのモデルにも、CL/F 及び V/F に対して体重を組み込んだ。この方法は、過去の臨床薬理試験で得られた詳細な薬物動態プロファイルの解析において、クリアランス及び分布容積が体重により変化したという結果に基づくものであった¹¹。この用量依存性モデルの用量に対する曝露量の平均の推定値と 90%信頼区間を、用量比例性モデルから得られた曝露量の 80%~125%の範囲と比較した。

母集団薬物動態解析の詳細な手法については、J-modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 4.4 に示す。母集団薬物動態モデルの構築及び適格性評価については、J-modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 4.4.2 及び Section 5.1 に示す。

2.7.2.1.3.4 薬力学的作用の解析

2.7.2.1.3.4.1 薬力学的作用の評価法

4455 試験では、標準朝食時及び／又は自由裁量の昼食時に以下に示す評価を実施した。いずれの評価も、ベースライン及び 20 週（セマグルチド 2.4 mg 投与時の定常状態到達後）の 2 時点で実施した。また、4590 試験の試験期間を通して体重を評価した。

胃内容排出

パラセタモール（アセトアミノフェン）吸収法^{13, 14}により胃内容排出を評価した。標準朝食と共に、被験者は献立の中のヨーグルトに溶解させたパラセタモール 1500 mg を受け取り、標準朝食の開始時にこれを摂取した。朝食は 15 分以内に摂取した。食後 5 時間までパラセタモール濃度測定用の血液検体を採取し、パラセタモール濃度を胃内容排出速度の間接的マーカーとした。

食欲の主観的評価

標準朝食の摂取前と摂取後 5 時間まで、ならびに自由裁量の昼食の終了直後に、食欲を視覚的アナログスケール（VAS）法¹⁵を用いて評価した。食欲〔空腹感（hunger）、満腹感（fullness）、飽満感（satiety）及び予想食事摂取量（prospective food consumption）〕、のどの渇き（thirst）、健康状態（well-being）及び悪心（nausea）について、被験者自身が VAS に記入した。VAS は、両端（0 及び 100 mm）に最も極端な状態を表す単語が記載された 100 mm の長さの尺度とした。

さらに、食欲の評価と同じ時点において、食事のおいしさ（味、見た目及び全体的な楽しさ）も VAS 法を用いて被験者が評価した。

自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量

エネルギー摂取量は、標準朝食の約 5 時間後に提供された自由裁量による同一の昼食の摂取量により評価した。被験者に心地よい飽満感を得るまで食事をするように指示し、食事は 30 分以内に完了することとした。エネルギー摂取量 (kJ) を記録した。

食行動のコントロール

食事への渴望及び食行動のコントロールは、Control of Eating Questionnaire (CoEQ) 法¹⁶⁾により評価した。CoEQ は、食事への渴望、空腹感及び満腹感の強さ及び種類、ならびに食欲及び気分の主観的感覚を評価する 19 項目の質問票である。被験者は、過去 7 日間の経験に基づき、両端に最も極端な感覚が記載されている長さ 100 mm の VAS 上に各質問への回答を記入した。

2.7.2.1.3.4.2 薬力学的作用エンドポイント

4455 及び 4590 試験で評価した薬力学的作用エンドポイントを表 2.7.2.1-3 に示す。

表 2.7.2.1-3 評価した主な薬力学的作用エンドポイント

Assessments	Endpoints
Energy intake	<ul style="list-style-type: none"> Energy intake during <i>ad libitum</i> lunch meal
Appetite and related assessments	<ul style="list-style-type: none"> Subjective VAS ratings of appetite – fasting rating and mean postprandial increase from fasting in ratings: <ul style="list-style-type: none"> satiety fullness hunger prospective food consumption overall appetite score thirst nausea well-being Subjective VAS ratings of appeal after a standardised breakfast and after an <i>ad libitum</i> lunch: <ul style="list-style-type: none"> taste visual appearance overall pleasantness Food cravings assessed by Control of Eating Questionnaire (CoEQ)
Gastric emptying (paracetamol absorption)	<ul style="list-style-type: none"> AUC_{0-5h,para} AUC_{0-1h,para} C_{max,para} t_{max,para}
Body weight	<ul style="list-style-type: none"> Change in body weight (%) from baseline until the end of treatment

AUC_{0-5h,para}: area under the paracetamol postprandial concentration-time curve from 0 to 5 hours; AUC_{0-1h,para}: area under the paracetamol postprandial concentration-time curve from 0 to 1 hour; C_{max,para}: maximum observed paracetamol concentration; t_{max,para}: time of maximum observed paracetamol concentration; VAS: visual analogue scale.

2.7.2.1.3.4.3 薬力学的作用エンドポイントの統計解析

エネルギー摂取量

エネルギー摂取量は、ベースライン時のエネルギー摂取量を共変量、治療を固定効果とした共分散分析モデルを用いて解析した。統計解析は有意水準を 5%とした両側検定とし、治療間差を 95%信頼区間とともに示した。

エネルギー摂取量のベースラインから投与終了時までの変化率 (%) を算出するため、事後解析を実施した。

食欲の主観的評価

総合的な食欲スコア (OAS) を 4 つのスコアの平均値として算出した :

$$\text{OAS} = (\text{満腹感} + \text{飽満感} + [100 - \text{予想食事摂取量}] + [100 - \text{空腹感}]) / 4$$

標準朝食摂取後の空腹感、飽満感、満腹感、予想食事摂取量及び OAS の平均食後スコア (AUC_{30-300min}/270 min) を、各項目のベースライン値を共変量とし、治療を固定効果とした共分散分析モデルを用いて解析した。統計解析は有意水準を 5% とした両側検定とし、治療間差を 95% 信頼区間とともに示した。

標準朝食の摂取前後の食欲 (空腹感、飽満感、満腹感、予想食事摂取量、OAS を含む)、のどの渇き、悪心及び健康状態の主観的評価を、治療別に記述統計量を用いて要約した。

標準朝食を摂取前の空腹時における食欲 (空腹感、飽満感、満腹感、予想食事摂取量及び OAS) のスコアについて、事後解析を実施した。この解析には、食後の平均スコアについて事前に規定したモデルと同じモデルを用いた。

食行動のコントロール

質問票にある 19 項目の各質問に対する個々のスコアは、ベースライン値を共変量とし、治療を固定効果とした共分散分析モデルを用いて解析した。統計解析は有意水準を 5% とした両側検定とし、治療間差は 95% 信頼区間とともにフォレストプロットに示した。

CoEQ により評価した食事への渴望については、ベースラインからの変化量とベースライン値の間の関連性を考慮するため、CoEQ の各質問のベースライン値を共変量として含めた事後解析を実施した。

体重の変化量

4590 試験では、体重の変化量を従属変数、製剤 (市販予定のセマグルチド製剤又は第 3 相臨床開発プログラムで使用したセマグルチド製剤)、性別及び来院をいずれも固定効果、ベースライン時の体重を共変量とし、繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を用いて解析した。製剤、性別及びベースライン時の体重は、来院内で入れ子にした。投与終了時における体重の変化量の最小二乗平均値を製剤ごとに示した。統計解析は有意水準を 5% とした両側検定とし、治療間差の推定値を 95% 信頼区間とともに示した。

4455 試験では、ベースラインから投与終了時までの体重の変化量について記述統計量を用いて要約した。

胃内容排出

AUC はパラセタモールの濃度推移から台形法を用いて算出した。このエンドポイントは、対数変換し、 $\log(\text{AUC}_{\text{baseline, para}})$ を共変量、治療を固定効果とした共分散分析モデルを用いて解析した。統計解析は有意水準を 5% とした両側検定とした。95% 信頼区間は元のスケールで示した。

t_{max} は、Hodges-Lehmann 法を用いて中央値の差と 90% 信頼区間を推定した。この事後解析は、申請のために実施した。

ベースラインから投与終了時（20 週）までにプラセボ群では体重が変化しなかったのに対し、セマグルチド 2.4 mg 群では体重が約 10%減少したという試験結果が得られたことから、対数変換した投与終了時の体重を追加の共変量として調整したモデルを用いて、 $AUC_{0-5h,para}$ 、 $AUC_{0-1h,para}$ 、 $C_{max,para}$ 及び $t_{max,para}$ の事後解析を実施した。体重の投与群間の差は、パラセタモールの総曝露量及び関連するエンドポイントに影響を及ぼす可能性がある。

2.7.2.1.3.5 曝露量－反応解析

セマグルチドの曝露量－反応解析には、母集団薬物動態解析に用いた試験と同じ 3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）のデータを含めた。これらの 3 つの試験における薬物動態評価用検体の採取に関する詳細は、[2.7.2.1.3.3.2](#) 項に示す。

曝露量－反応解析の目的は、以下の有効性及び忍容性エンドポイントの曝露量－反応関係の特性を検討することであった：

- ベースライン（0 週）から 68 週までの体重変化率（%）
- レスポンダー解析：68 週に以下を達成した被験者：
 - ベースライン（0 週）から 5%以上の体重減少
 - ベースライン（0 週）から 10%以上の体重減少
 - ベースライン（0 週）から 15%以上の体重減少
 - ベースライン（0 週）から 20%以上の体重減少
- いずれかの時点で以下の事象を発現した被験者：
 - 胃腸障害の有害事象（事象の種類及び重症度を問わない）
 - 悪心（重症度を問わない）
 - 嘔吐（重症度を問わない）

曝露量の指標として、薬物動態の reduced model を用いて、CL/F の個々のパラメータ推定値から定常状態での 1 回の投与間隔における平均セマグルチド濃度 (C_{avg}) を算出した〔J-modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 4.4.2〕。

主要な曝露量－反応解析は、4373、4374 及び 4382 試験の最大の解析対象集団に含まれたすべての被験者を対象として実施した。この集団は 3572 例の被験者で構成された〔J-modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 5-4〕。4373、4374 及び 4382 試験においてプラセボの投与を受けた、それぞれ 655 例、403 例及び 101 例をモデルに含めた。68 週の体重が欠測値であった被験者については、MMRM モデルから得られたベースラインからの変化率の予測値を解析に使用した。曝露量－反応解析での欠測データの取り扱いに関する詳細は、J-modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 4.3.3 に示す。

実薬投与群において 68 週間の投与を完了し、セマグルチド濃度が測定可能であったすべての被験者のベースラインからの体重の変化率について、副次的な曝露量－反応解析を実施した。この集団は 3014 例の被験者で構成された〔J-modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 8-3〕。副次的な曝露量－反応解析は、曝露量－反応解析に対する古典的なアプローチに相当する。

曝露量－反応関係を示すために用いたグラフでは、データの要約として平均値及び95%信頼区間をそれぞれ点及びエラーバーを用いて示し、モデルから求めた曝露量－反応関係を線で示した。プラセボのデータは、血漿中セマグルチド濃度 0 nmol/L として示した。

曝露量－反応解析の手法に関する詳細は、J-modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 4.5 に示す。曝露量－反応モデルの構築及び適格性評価については、J-modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 5.3 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

4455 及び 4590 試験の特徴及び結果の叙述を、表 2.7.2.2-1 に示す。第 2 相試験（4153 試験）の特徴及び結果の叙述については、Module 2.7.6 に示す。母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析のための薬物動態データが得られた 3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）の叙述については、Module 2.7.3.2 に示す。

表 2.7.2.2-1 個々の臨床薬理試験の要約

試験 ID、総括報告書の添付場所、実施国	試験デザイン、目的及びプライマリーエンドポイント	試験薬 ^a	投与被験者数 (男/女)	結果及び結論
4455 試験 Module 5.3.4.2 ドイツ	1 施設、無作為割り付け、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験 主要目的：セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与が胃内容排出に及ぼす影響をプラセボと比較する。 プライマリーエンドポイント： AUC _{0-5h,para} (h*µg/mL)、標準食摂取後 0～5 時間におけるパラセタモール濃度-時間曲線下面積	セマグルチド 2.4 mg 皮下投与及びプラセボ	肥満被験者 72 例 (44 例/28 例)	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で胃内容排出に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。 ● 20 週における自由摂取の昼食のエネルギー摂取量は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で 35%低かった。 ● セマグルチド 2.4 mg では、食欲が低下し、食行動のコントロールが改善し、食物に対する渴望が低下した。 ● 全体として、安全性及び忍容性プロファイルは、セマグルチドの過去の臨床薬理試験と同様であった。新たな安全性の懸念は認められなかった。
4590 試験 Module 5.3.1.2 ドイツ	1 施設、無作為割り付け、並行群間、2 群、非盲検、反復投与試験 主要目的：セマグルチド 2.4 mg の用量について DV3396 ペン型注入器 ^b の製剤と PDS290 ペン型注入器の製剤の皮下投与時の生物学的同等性を検証する。 プライマリーエンドポイント： AUC _{0-168h,2.4mg,SS} (セマグルチド濃度-時間曲線下面積) C _{max,2.4mg,SS} (最高セマグルチド濃度)	単回使用ペン型注入器又は PDS290 ペン型注入器によるセマグルチド 2.4 mg 皮下投与 (用量漸増期間にセマグルチド 1.0 mg の薬物動態も評価した)	過体重又は肥満被験者 68 例 (50 例/18 例)	<ul style="list-style-type: none"> ● セマグルチド 2.4 mg と 1.0 mg の用量について、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤との間の生物学的同等性が検証された。 ● 体重に対する同様の効果がみられた。 ● 予期せぬ安全性及び忍容性の問題は認められなかった。

^a 用量漸増期間に使用した用量は含めていない、^b 本概要では単回使用ペン型注入器と記載する
AUC：曲線下面積、C_{max}：最高濃度、SS：定常状態

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の評価

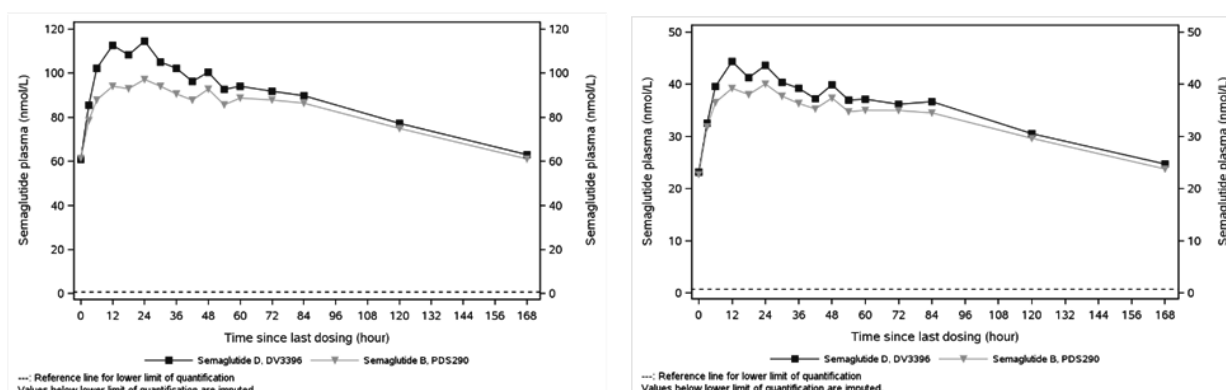
2.7.2.3.1.1 定常状態における薬物動態

セマグルチド皮下投与時の定常状態における薬物動態は、オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムにおいて、1.0 mg までの用量について十分に検討されている（オゼンピック皮下注の既知の薬物動態特性の要約は、[2.7.2.1.1.3](#) 項に示す）。肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の定常状態における曝露量は、[2.7.2.1.3.3](#) 項に示すように、4590 試験での標準的な薬物動態エンドポイント及び第 3 相試験の母集団薬物動態モデルから求めた C_{avg} により評価した。

4590 試験

セマグルチドの両製剤（単回使用ペン型注入器の市販予定製剤及び第 3 相試験で使用した PDS290 ペン型注入器の製剤）について、セマグルチド 2.4 mg 及び 1.0 mg のセマグルチド濃度の推移を図 2.7.2.3-1 示す。

図 2.7.2.3-1 セマグルチド 2.4 mg（左）及び 1.0 mg（右）の定常状態におけるセマグルチド濃度の推移—幾何平均（4590 試験）



‘Semaglutide D, DV3396’ refers to the semaglutide formulation used in the to-be-marketed single-dose pen-injector.

‘Semaglutide B, PDS290’ refers to the semaglutide formulation used in the phase 3a PDS290 pen-injector.

セマグルチド 2.4 mg 及び 1.0 mg の定常状態における薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-1 に示す。セマグルチド 2.4 mg 及び 1.0 mg の定常状態における AUC_{0-168h} 及び C_{max} について、2 種類のセマグルチド製剤（単回使用ペン型注入器の製剤及び PDS290 ペン型注入器の製剤）の間の生物学的同等性が検証された。詳細は、Module 2.7.1.3.2 に示す。単回使用ペン型注入器で投与した製剤のセマグルチド 2.4 mg の最高血中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 24 時間であり、範囲は 3~48 時間であった。さらに、消失半減期 ($t_{1/2}$) の幾何平均は 155 時間（すなわち約 1 週間）であり、オゼンピック皮下注と同様に、セマグルチド 2.4 mg についても週 1 回皮下投与を支持するものであった。セマグルチドの単回使用ペン型注入器の製剤と PDS290 ペン型注入器の製剤では、同様の薬物動態の結果が認められた（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1 定常状態におけるセマグルチドの薬物動態エンドポイント（4590 試験）

Dose Pen-injector	N	AUC _{0-168h}	C _{max}	t _{max}	V _{ss} /F	CL/F	t _{1/2}
		(nmol·h/L)	(nmol/L)	(h)	(L)	(L/h)	(h)
		geo. mean (CV%)	geo. mean (CV%)	median (min-max)	geo. mean (CV%)	geo. mean (CV%)	geo. mean (CV%)
Semaglutide 2.4 mg single-dose pen-injector	29	14698 (22.6)	119 (26.3)	24 (3-48)	9.8 (23.4)	0.040 (22.6)	155 (9.8)
Semaglutide 2.4 mg PDS290 pen-injector	30	13712 (17.6)	101 (21.3)	24 (6-81)	11.0 (20.6)	0.043 (17.6)	151 (7.3)
Semaglutide 1.0 mg single-dose pen-injector	33	5783 (20.7)	46.8 (29.1)	18 (6-42)	- ^a	0.042 (20.7)	- ^a
Semaglutide 1.0 mg PDS290 pen-injector	31	5477 (16.9)	41.5 (19.1)	24 (6-82)	- ^a	0.044 (16.9)	- ^a

^a apparent volume of distribution (V_{ss}/F) and elimination half-life (t_{1/2}) were not estimated as semaglutide 1.0 mg was an escalation dose and PK sampling in the elimination phase was therefore not possible.

CV%: coefficient of variation in %; geo.: geometric; N: number of subjects with available data for PK.

4382 試験に基づくモデリング

4382 試験におけるセマグルチドの曝露量の要約を表 2.7.2.3-2 に示す。セマグルチド 2.4 mg の定常状態での 1 回の投与間隔における平均セマグルチド濃度は、84 nmol/L であった。

表 2.7.2.3-2 モデルから求めたセマグルチドの C_{avg} (4382 試験)

Semaglutide dose (mg)	N	C _{avg} (nmol/L) ^a	5 th percentile	95 th percentile
1.7	95	59	45	79
2.4	194	84	58	111

Exposures were obtained from the final population PK model using the reduced population PK model.

^a geometric mean

C_{avg}: average steady state semaglutide concentrations; N: number of subjects contributing with PK data.

モデリングにおいて参照とした背景 [4373 試験の非ヒスパニック／非ラテン系の白人女性で、65 歳未満、体重 100 kg であり、正常な腎機能を有し、正常血糖で、腹部に投与した被験者] を有する被験者プロファイルでの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積 (CV%) は、それぞれ 0.0433 L/h (17.2%) 及び 11.5 L (41.0%) と推定された [J-modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 8-11]。これらの推定値は、同様のベースラインの体重 (96.8 kg) の被験者を対象とし、ノンコンパートメント解析を適用した 4590 試験で得られた値 (表 2.7.2.3-1) と同程度であった [4590 試験 (Module 5.3.1.2) Table 10-3]。

全体として、曝露量は、セマグルチド 1.0 mg と比較してセマグルチド 2.4 mg で大きかったことを除き、過体重又は肥満被験者におけるセマグルチド 2.4 mg 投与時と、2 型糖尿病被験者における 1.0 mg までの用量のセマグルチド投与時 (オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2.3.1) では同様の薬物動態特性が認められた。

日本人被験者及び非日本人被験者におけるセマグルチドの曝露量

モデルから求めた個々の被験者におけるセマグルチド濃度範囲は、日本人、アジア人 (非日本人) 及び非アジア人被験者の間で重なっていた (図 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3)。非アジア人及びアジア人 (非日本人) 被験者と比較して日本人被験者で C_{avg} はわずかに高かった (表 2.7.2.3-3) が、3 つの人種

グループ間での平均曝露量の差は 20%未満であった。セマグルチドの平均曝露量に認められたわずかな差は、主にサブグループ間でのベースラインの体重の違いによるものであった〔J-Modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 5-1 及び Table 5-2) 。

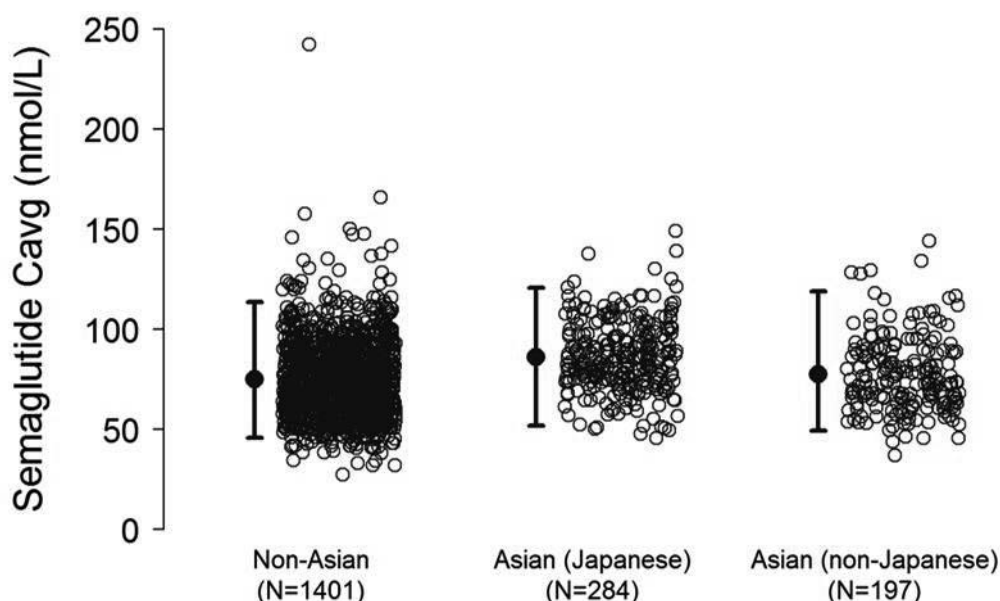
表 2.7.2.3-3 セマグルチド 2.4 mg 群に無作為割り付けされた日本人、アジア人（非日本人）及び非アジア人被験者におけるモデルから求めたセマグルチドの C_{avg}

Race	N	C_{avg} (nmol/L) ^a	5th percentile	95th percentile
Asian (Japanese)	284	85	59	114
Asian (non-Japanese)	197	76	53	110
Non-Asian	1401	73	50	106

Average steady state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model. N is number of subjects contributing with PK data. Average baseline body weight for subjects contributing with PK data by race groups were: 107 kg (non-Asian), 85 kg (Japanese) and 92 kg (non-Japanese Asian). Data from trials 4373, 4374 and 4382.

^a geometric mean

図 2.7.2.3-2 セマグルチド 2.4 mg 群に無作為割り付けされた非アジア人、日本人、アジア人（非日本人）被験者におけるセマグルチド曝露量（推定値）



Average steady state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model. Error bars are geometric mean with 5th and 95th percentiles. Average baseline body weight for subjects contributing with PK data by race groups were: 107 kg (non-Asian), 85 kg (Japanese) and 92 kg (non-Japanese Asian). Data from trials 4373, 4374 and 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; N: number of subjects contributing with PK data.

2.7.2.3.1.2 用量比例性

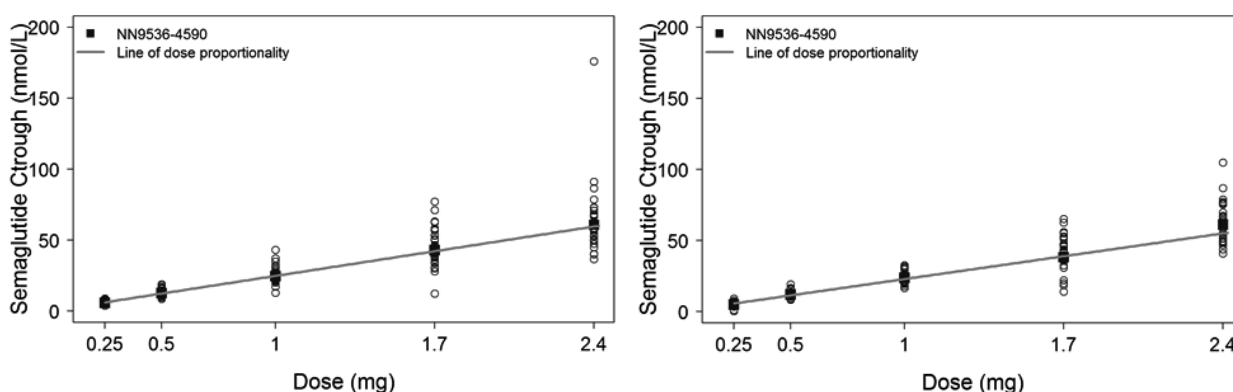
用量比例性は、4590 試験におけるセマグルチド 2.4 mg と 1.0 mg の曝露量（AUC 及び C_{max} ）の比の推定値と、2.7.2.1.3.3 項に示す 4382 試験の母集団薬物動態モデルから求めた doubling constant（用量を 2 倍にした時の増加率を表す定数）の推定値により評価した。

4590 試験

4590 試験において、セマグルチドの両製剤（単回使用ペン型注入器の市販予定製剤及び第3相臨床開発プログラムで使用した PDS290 ペン型注入器の製剤）の曝露量は用量に比例して増加した。AUC_{0-168h} 及び C_{max} について、単回使用ペン型注入器で投与したセマグルチド製剤の 2.4 mg 及び 1.0 mg の間の比の推定値は 2.4（すなわちセマグルチド 2.4 mg と 1.0 mg の用量間の比）に近い値であり、AUC_{0-168h} で 2.57（95%信頼区間：2.49; 2.65）、C_{max} で 2.57（95%信頼区間：2.42; 2.73）であった〔4590 試験（Module 5.3.1.2）Table 11-5〕。PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤でも、同様の結果が認められた〔4590 試験（Module 5.3.1.2）EOT Table 14.2.9〕。さらに、各用量の投与時の体重で調整した事後解析では、用量間の比の 95%信頼区間は 2.4 を含み、用量比例性と一致していた〔事後解析の結果は、4590 試験（Module 5.3.1.2）Table 11-6（単回使用ペン型注入器）及び EOT Table 14.2.11（PDS290 ペン型注入器）、ならびに体重減少の結果は（[図 2.7.2.3-9](#)）に示す〕。

また、4590 試験におけるセマグルチドのトラフ濃度は、0.25～2.4 mg の用量範囲で用量に比例した増加がみられた（[図 2.7.2.3-3](#)）。

図 2.7.2.3-3 セマグルチドのトラフ濃度—単回使用ペン型注入器の製剤（左）及び PDS290 ペン型注入器の製剤（右）（4590 試験）



Semaglutide trough values were measured after each 4 weeks of treatment with semaglutide 0.25 mg (day 28), 0.5 mg (day 56), 1.0 mg (day 84), 1.7 mg (day 112) and 2.4 mg (day 140).

Circles represent observed steady-state semaglutide concentrations and squared boxes the geometric mean values. The light blue line is the line of dose proportionality under a power model with an exponent of 1. The figures are prepared specifically for the current summary.

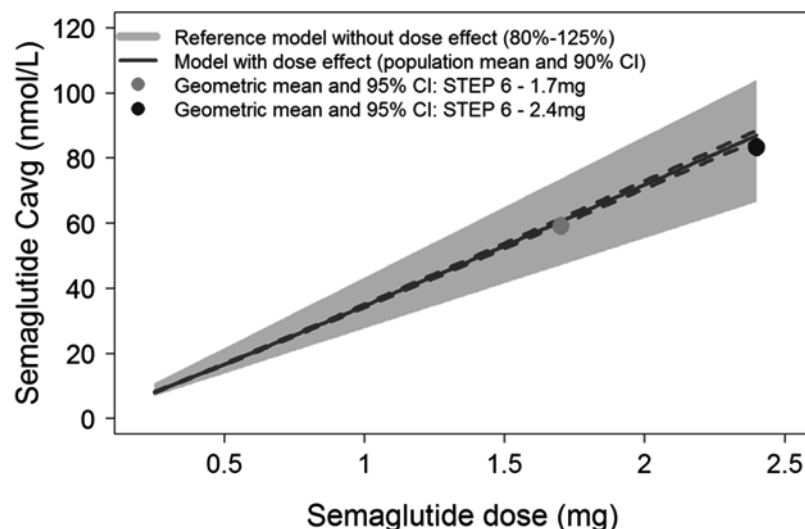
全体として、定常状態におけるセマグルチドの曝露量は、2.4 mg までの用量の週 1 回投与で用量に比例して増加した。

4382 試験に基づくモデリング

4382 試験のデータを用いたモデリングに基づき、2.4 mg までの用量のセマグルチドについて、用量比例性からの臨床的に問題となる乖離は認められなかった（[図 2.7.2.3-4](#)）。C_{avg} の doubling constant の推定値は 2.05（95%信頼区間：2.04; 2.06）であった〔J-Modelling report – phase 3a（Module 5.3.3.5）Section 5.2.1〕。

4373 及び 4374 試験でも同様の結果が認められた〔J-Modelling report - phase 3a（Module 5.3.3.5）Section 5.2.1、Figure 5-3A 及び Figure 5-3B〕。

図 2.7.2.3-4 セマグルチドの曝露量の用量比例性 (4382 試験)



The solid and dotted lines represent mean and 90% CI of C_{avg} respectively versus dose from the model with dose-dependency of apparent clearance. The shaded area represents the 80-125% exposure range for a model, assuming dose-proportionality. The geometric mean of the individual estimated C_{avg} at the target dose of 1.7 mg and maintenance dose of 2.4 mg in trial 4382 are superimposed over the C_{avg} versus dose from the model assuming dose proportionality. Data from trial 4382.

STEP 6: trial 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; CI: confidence interval.

2.7.2.3.1.3 母集団薬物動態解析—共変量解析

セマグルチドの曝露量に対する事前に規定した共変量の影響は、[2.7.2.1.3.3.2](#)項に示すように、4373、4374 及び 4382 試験のデータに基づく第 3 相試験の母集団薬物動態解析で評価した。

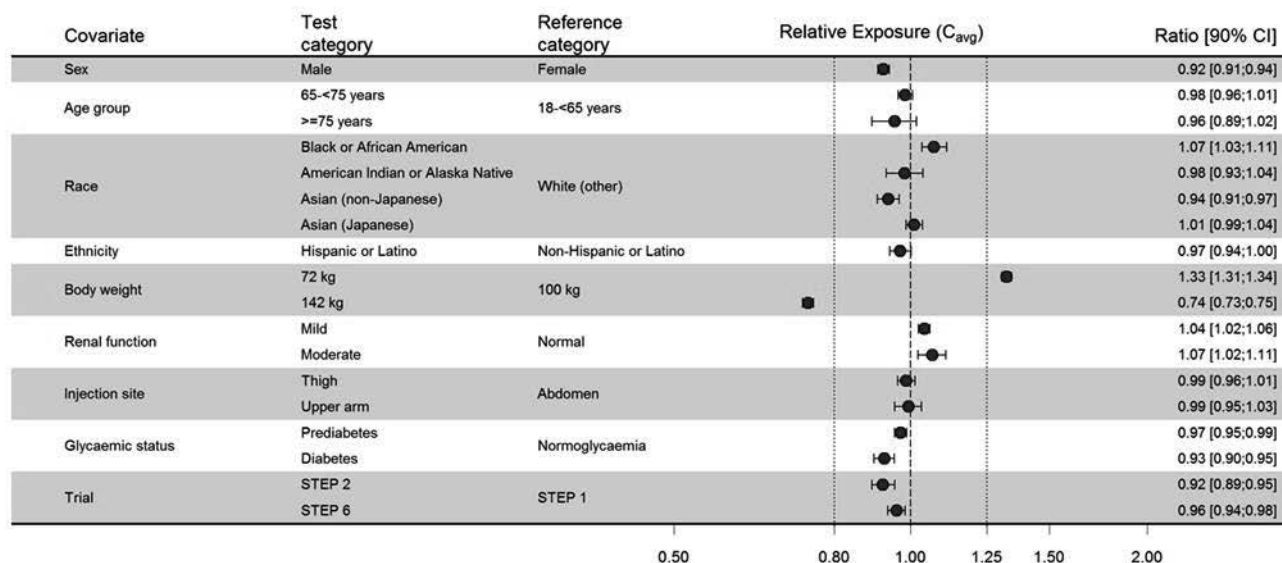
母集団薬物動態解析に含めた被験者のベースライン特性の要約は、J-Modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 5-1 に示す。

母集団薬物動態解析に含めた被験者のベースラインの体重は 54~246 kg であった [J-Modelling report – phase 3a (M 5.3.3.5) Table 5-1]。共変量解析では、体重がセマグルチドの曝露量に影響を及ぼす最も重要な共変量であり、体重が重いほど曝露量が小さくなることが示された (図 2.7.2.3-5)。この結果は予想されたことであり、過去の臨床試験でも認められた [オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2.3.1.6]。図 2.7.2.3-5 に示すように、事前に規定した参照体重 (100 kg) の被験者と比較して、低体重 (72 kg : データセットの 5 パーセンタイル値) の被験者では曝露量が 33%大きく、高体重 (142 kg : データセットの 95 パーセンタイル値) の被験者では曝露量が 26%小さいと推定された。

検討したその他の共変量 (性別、年齢、人種、民族、腎機能、糖代謝の分類及び投与部位) は、セマグルチドの曝露量にほとんど、又は全く影響を及ぼさなかった (図 2.7.2.3-5)。

セマグルチド 2.4 mg で得られる濃度範囲全体で十分な曝露量が認められた (図 2.7.2.3-11)。したがって、これらのデータに基づき、体重又は検討した他の共変量に関わらず、提案する維持用量であるセマグルチド 2.4 mg をすべての被験者に投与するべきであると考えられる。

図 2.7.2.3-5 セマグルチド曝露量に対する共変量の影響—forest plot (4373、4374 及び 4382 試験)



Data are steady-state dose-normalised average semaglutide exposures relative to a reference subject profile (non-Hispanic or Latino, normoglycaemic White female [trial 4373/STEP 1] aged 18-<65 years, with a body weight of 100 kg and normal renal function, who injected in the abdomen). The forest plot and the column to the right show estimated exposure ratios and 90% CIs. Body weight test categories (72 and 142 kg) represent the 5% and 95% percentiles, respectively in the data set. There was 1 subject with severe renal impairment included in the moderate group. Vertical dotted lines indicate the acceptance interval for bioequivalence (0.80;1.25). STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; CI: confidence interval.

過体重又は肥満被験者集団を対象とした母集団薬物動態解析の結果は、2型糖尿病患者を対象として 1.0 mg までの用量のセマグルチドで実施した解析の結果と同様であった〔オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2.3.1.6〕。

2.7.2.3.1.4 薬物相互作用—オゼンピック皮下注の開発プログラムの参照

経口薬の吸収に対してセマグルチド 2.4 mg が及ぼす可能性のある影響は、オゼンピック皮下注の開発プログラムで検討したセマグルチド 1.0 mg が及ぼす影響を上回るものでないと考えられる。この仮定は、胃内容排出速度に対して 4455 試験で評価したセマグルチド 2.4 mg が及ぼす影響と、過去に NN9535-3685 試験で報告されたセマグルチド 1.0 mg が及ぼす影響の比較に基づいている。

胃内容排出

セマグルチド 1.0 mg が胃内容排出に及ぼす影響は過去に報告されており、食後初期に胃内容排出は遅延したが、食後期間全体を通して胃内容排出の全体的な遅延はなかったことが示された。この結果は NN9535-3685 試験のデータに基づくものであり、食後初期の胃内容排出は、肥満被験者におけるパラセタモール濃度推移から求めた AUC_{0-1h} により評価した。食後期間全体の胃内容排出は同様に算出した AUC_{0-5h} により評価した。プラセボと比較して、セマグルチド 1.0 mg 投与時に AUC_{0-1h} の 27% の低下が認められた〔オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2.3.2.4〕。

セマグルチド 2.4 mg が胃内容排出に及ぼす影響は、同様の試験対象集団 (BMI が 30~45 kg/m² の肥満被験者) を対象とした 4455 試験で 20 週間投与後に評価した。本試験では、NN9535-3685 試験と同じ胃内容排出の評価手法 (パラセタモール吸収法、詳細は 2.7.2.1.3.4.1 項に示す) を使用し、同じ胃内容

排出のエンドポイントを用いた。胃内容排出における試験間の違いをもたらす可能性のある要因としては、投与期間の違い（NN9535-3685 試験で 12 週間、4455 試験で 20 週間）、試験デザインの違い（NN9535-3685 試験はクロスオーバーデザイン、4455 試験は並行群間デザイン）が考えられる。

胃内容排出に関する 4455 試験の結果を 2.7.2.3.2.5 項に示す。要約すると、4455 試験の結果は、セマグルチド 1.0 mg と比較して、セマグルチド 2.4 mg による胃内容排出のさらなる遅延がないことを支持するものであった。

全体として、4455 試験及び NN9535-3685 試験のデータに基づくと、セマグルチド 1.0 mg と比較してセマグルチド 2.4 mg で胃内容排出のさらなる遅延はみられないと考えられた。したがって、セマグルチド 2.4 mg が経口薬の吸収に及ぼす可能性のある影響は、セマグルチド 1.0 mg が及ぼす影響を上回るものでないと予想される。以上のことから、セマグルチド 1.0 mg の薬物相互作用プログラムが、セマグルチド 2.4 mg に適用可能であると考えられる。

薬物相互作用

In vitro 試験では、セマグルチドが CYP 酵素を阻害又は誘導する可能性、及び薬物トランスポーターを阻害する可能性は非常に低いことが示されている。

併用投与した経口薬の吸収にセマグルチドが及ぼす影響を評価した臨床薬理試験では、評価した併用薬に基づくと、セマグルチド 1.0 mg の定常状態の曝露量において臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかった^{17, 18, 19}。したがって、セマグルチドと併用する際に経口薬の用量を調節する必要はない。

2.7.2.3.2 薬力学的作用の評価

2.7.2.3.2.1 自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量

セマグルチド 2.4 mg の体重減少作用の機序を検討するために、2.7.2.1.3.4.1 項に示すとおり、4455 試験において肥満被験者を対象として、自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量に対するセマグルチド 2.4 mg の影響を評価した。

標準朝食後の、自由裁量の昼食時における平均エネルギー摂取量は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で統計的に有意に低かった（表 2.7.2.3-4）。20 週におけるセマグルチド 2.4 mg とプラセボの間の平均エネルギー摂取量の治療間差は-940 kJ であり、自由裁量のエネルギー摂取量が、セマグルチド 2.4 mg の投与により約 35%低下したことに相当する。

表 2.7.2.3-4 自由裁量の昼食時のエネルギー摂取量－統計解析（4455 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Energy intake (kJ)					
Mean					
Sema 2.4 mg	36	35	1736	[1442; 2030]	
Placebo	36	35	2676	[2382; 2970]	
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-940	[-1364; -516]	<.0001

The endpoint is analysed using an ANCOVA with baseline value of the respective endpoint as a covariate and treatment as factor. CI: confidence interval; FAS: number of subjects in full analysis set; N: number of subjects contributing to analysis; Sema: semaglutide.

事後解析では、20週におけるエネルギー摂取量が、ベースラインから20週においてセマグルチド 2.4 mg 群で 47.1%、プラセボ群で 18.6%低下し、20週におけるエネルギー摂取量の低下は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で大きいことが示された（治療間差の推定値：-28.5%）〔4455 試験（Module 5.3.4.2）EOT Figure 14.2.11〕。

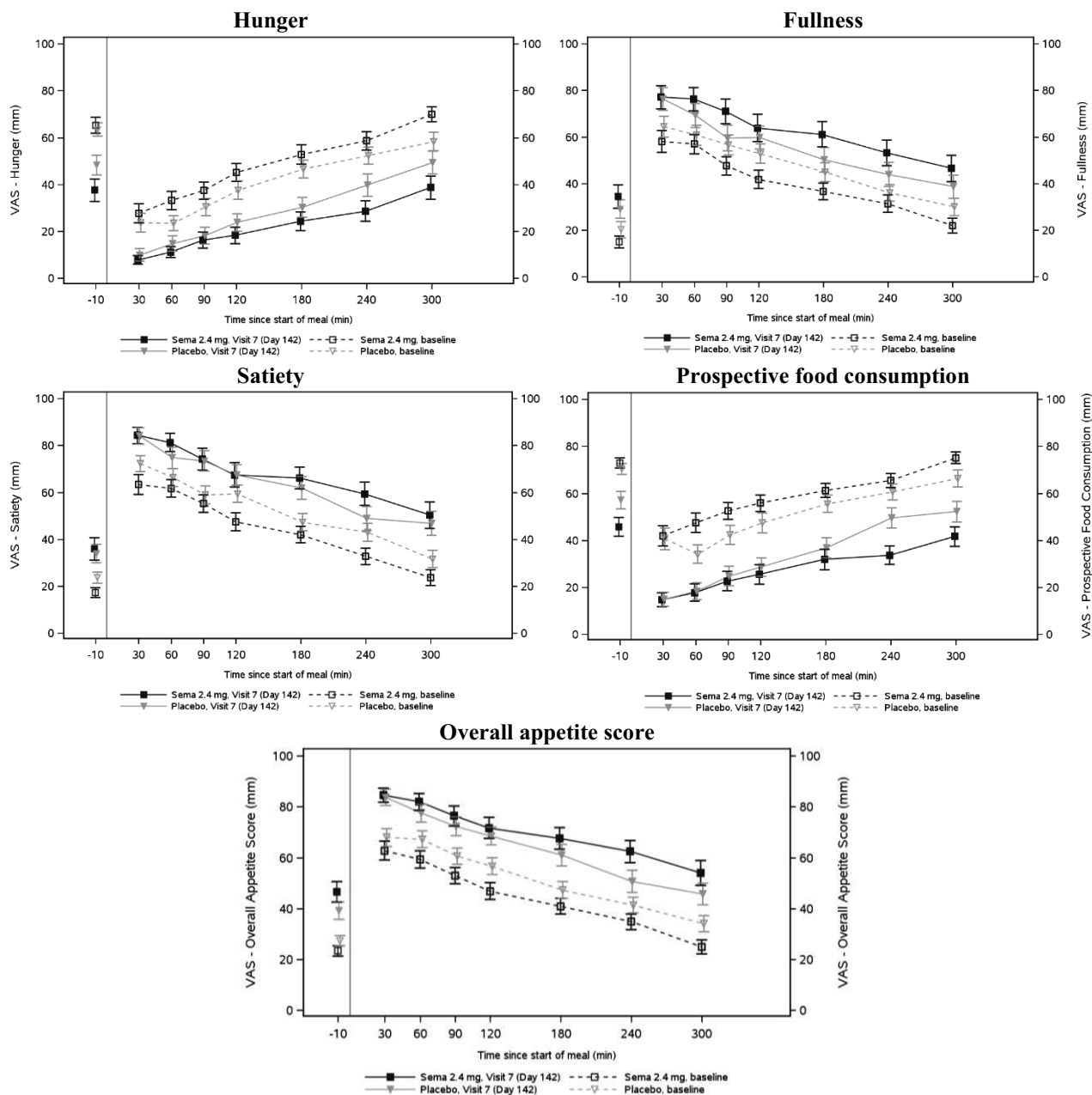
2.7.2.3.2.2 食欲の主観的評価

4455 試験では肥満被験者を対象として、空腹時及び食後期間中における食欲（空腹感、満腹感、飽満感及び予想食事摂取量）、のどの渇き、悪心及び健康状態、ならびに食事のおいしさ（味、見た目及び全体的な楽しさ）に対するセマグルチド 2.4 mg の影響を、2.7.2.1.3.4.1 項に記載した方法で評価した。複合エンドポイントである OAS は、2.7.2.1.3.4.3 項に示すとおり算出した。高い OAS スコアは、被験者の満腹感スコア及び飽満感スコアが高く、空腹感スコア及び予想食事摂取量スコアが低いことを示す。

食後の食欲スコア

食後の平均満腹感スコア及び平均飽満感スコアは、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で増加したが、食後の平均空腹感スコア及び平均予想食事摂取量スコアは、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で低下した（図 2.7.2.3-6）。セマグルチド 2.4 mg の投与を受けた被験者では OAS スコアの増加が認められ、食欲低下が示唆された。すべての食欲に関するスコア（空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量）及び複合エンドポイントである OAS において、治療間で統計的に有意な差が認められた（図 2.7.2.3-7）。

図 2.7.2.3-6 空腹感、満腹感、飽満感、予想食事摂取量及び総合的な食欲スコア (OAS) のVASプロフィール (4455 試験)



Error bars are +/- standard error of the mean. Vertical reference lines indicate start of the breakfast.

Hunger: 0 mm = not hungry at all. 100 mm = I have never been more hungry

Fullness: 0 mm = not at all full. 100 mm = totally full

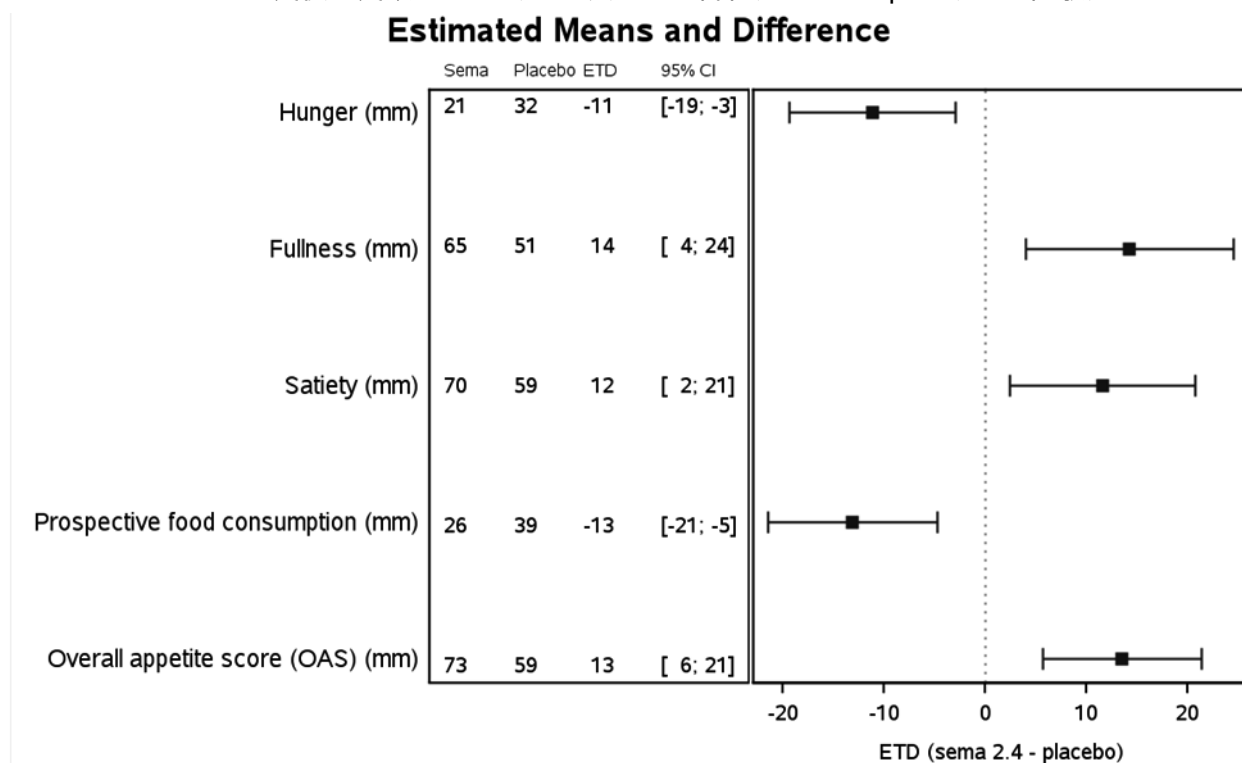
Satiety: 0 mm = I am completely empty. 100 mm = I cannot eat another bite

Prospective food consumption: 0 mm = Nothing at all. 100 mm = a lot

Overall appetite score = (satiety + fullness + [100 - hunger] + [100 - prospective food consumption])/4

Sema: semaglutide; VAS: visual analogue scale.

図 2.7.2.3-7 食後の食欲スコア（VAS 法による評価）—forest plot（4455 試験）



ETD: estimated treatment difference; CI: confidence interval; Sema: semaglutide; VAS: visual analogue scale.

空腹時の食欲スコア

標準朝食の10分前に収集した空腹時における個々の食欲に関するスコアの平均値を4455試験 (Module 5.3.4.2) EOT Figure 14.2.31 (事後解析) に示す。空腹時の空腹感スコア、飽満感スコア、満腹感スコア及びOASの治療間の差の推定値はいずれも、プラセボと比較してセマグルチド2.4 mgで食欲低下傾向を示すものであったが、統計的に有意ではなかった。予想食事摂取量スコア（スコアが低いことが予想食事摂取量の少ないことを示す）については、プラセボと比較してセマグルチド2.4 mgに好ましい統計的に有意な差が認められた〔4455試験 (Module 5.3.4.2) EOT Figure 14.2.31〕。

のどの渇き、悪心及び健康状態のスコア

のどの渇きスコア及び健康状態スコアは、ベースライン及び20週の標準朝食の前後において、セマグルチド2.4 mgとプラセボで同様であると考えられた。いずれの投与群でも、悪心スコアは20週の食事直後にわずかに増加し、この影響はセマグルチド2.4 mgの方がより大きかった。全体として、いずれの投与群でも、悪心の平均スコアは低く、健康状態の平均スコアは高かった〔4455試験 (Module 5.3.4.2) EOT Figure 14.2.23、14.2.25 及び 14.2.27〕。

食事のおいしさに関するスコア

全体として、標準朝食後及び自由裁量の昼食後の味に関するスコア及び見た目に関するスコアには、投与群間で違いはみられなかったが、全体的な食事のおいしさに関するスコアは、プラセボと比較してセマグルチド2.4 mgでわずかに低かった〔4455試験 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.32 及び 14.2.33〕。20週における全体的な食事のおいしさに関するVASスコア（スコアが低いほど、全体的な食事のおいしさに対する評価が低いことを示す）を以下に示す：

- 標準朝食：セマグルチド 2.4 mg 及びプラセボでそれぞれ 33 及び 41
- 自由裁量の昼食：セマグルチド 2.4 mg 及びプラセボでそれぞれ 49 及び 61

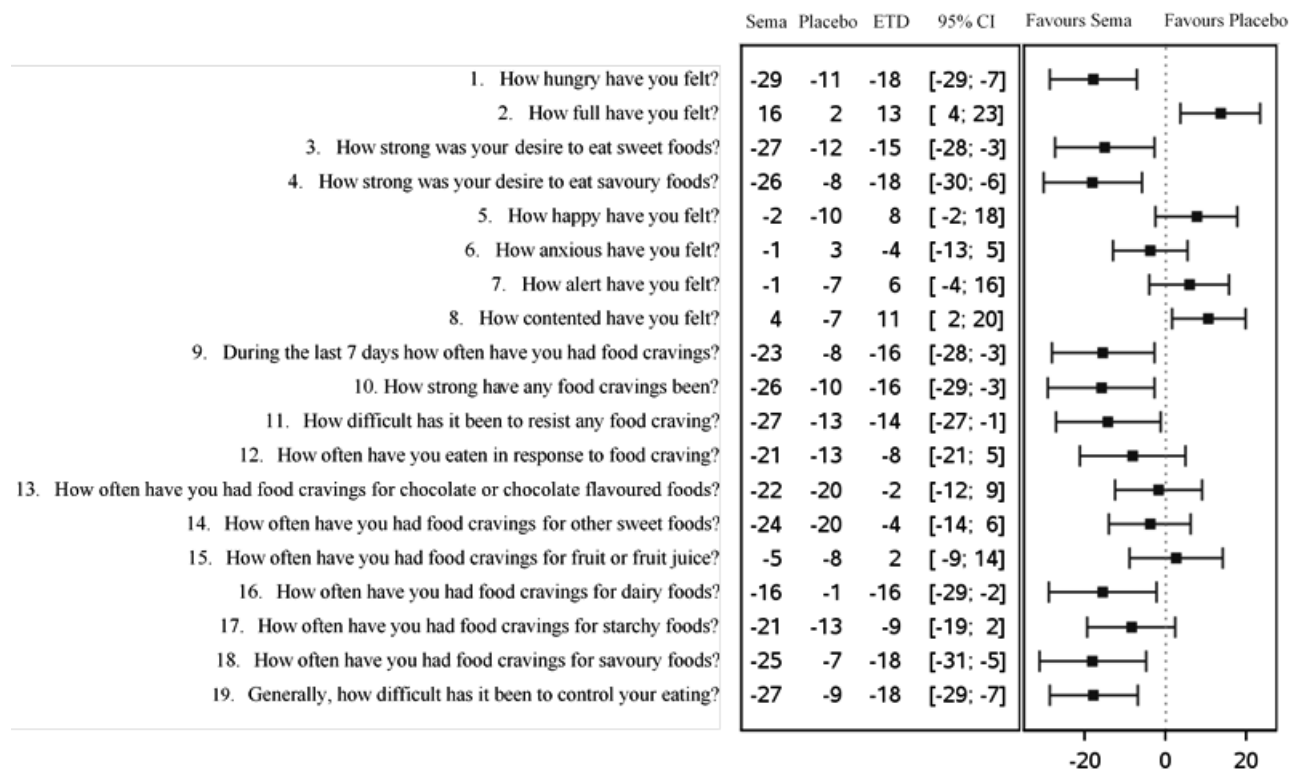
2.7.2.3.2.3 食行動のコントロールに関する質問票及び食物の嗜好

食行動のコントロールに関する質問票

食行動のコントロール及び食事への渴望に対するセマグルチド 2.4 mg の影響は、2.7.2.1.3.4.1 項に示すとおり、4455 試験において被験者の過去 7 日間の行動経験に基づき CoEQ により評価した。

プラセボと比較して、セマグルチド 2.4 mg では食行動への全体的なコントロールが改善し、食物渴望は小さかった (図 2.7.2.3-8)。CoEQ の結果から、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で、空腹感が少なく、飽満感が大きいことが示唆された (質問 1 及び 2)。特定の食物への欲求は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で少なかった (質問 3 及び 4：それぞれ甘い食物への欲求及び塩味の効いた食物への欲求)。プラセボの投与を受けた被験者と比較して、セマグルチドの投与を受けた被験者では、より満足感が高いようであった (質問 8)。乳製品及び塩味の効いた食物への渴望 (質問 16 及び 18) を含む食物に対する渴望は、セマグルチド 2.4 mg で低下した (質問 9~11)。最後に、食行動への全体的なコントロールは、セマグルチド 2.4 mg で改善した (質問 19)。

図 2.7.2.3-8 食行動のコントロールに関する質問票 (CoEQ) – forest plot (4455 試験)



Post-hoc analyses including baseline value as covariate. For details on post-hoc analyses, refer to Section 2.7.2.1.3.4.3.

- 1: 0 mm = Not at all hungry, 100 mm = Extremely hungry; 2: 0 mm = Not at all full, 100 mm = Extremely full;
- 3, 4 & 10: 0 mm = Not at all strong, 100 mm = Extremely strong; 5: 0 mm = Not at all happy, 100 mm = Extremely happy;
- 6: 0 mm = Not at all anxious, 100 mm = Extremely anxious; 7: 0 mm = Not at all alert, 100 mm = Extremely alert;
- 8: 0 mm = Not at all contented, 100 mm = Extremely contented; 9: 0 mm = Not at all, 100 mm = Very often;
- 11 & 19: 0 mm = Not at all difficult, 100 mm = Extremely difficult; 12: 0 mm = Not at all, 100 mm = After every one;
- 13, 14, 15, 16, 17 & 18: 0 mm = Not at all, 100 mm = Extremely often

CI: confidence interval; ETD: estimated treatment differences; Sema: semaglutide.

食物の嗜好

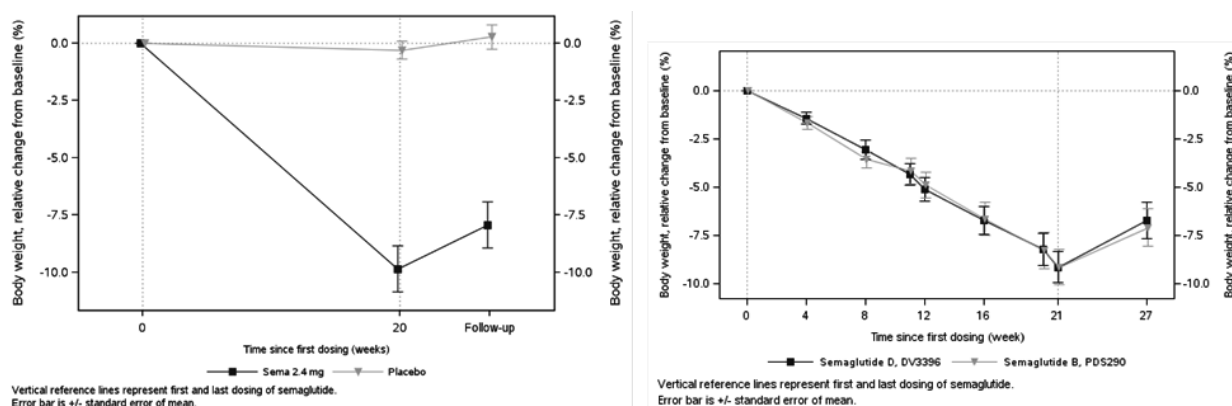
食物の嗜好に対するセマグルチドの影響は、オゼンピック皮下注の開発プログラムの一部として、NN9535-3685 試験で詳細に評価した。NN9535-3685 試験の結果から、プラセボと比較してセマグルチド 1.0 mg では高脂肪の食物に対する嗜好が比較的低いことが示唆された〔オゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2.3.2.5.5〕。

2.7.2.3.2.4 体重の変化

4455 試験では肥満被験者を対象として、20 週時（用量漸増後のセマグルチド 2.4 mg の 5 回目の投与時）の体重に対するセマグルチド 2.4 mg の効果をプラセボと比較した。

4455 試験において、ベースラインから投与終了（20 週）までの体重減少（平均）は、セマグルチド 2.4 mg で 9.9%（10.4 kg）、プラセボで 0.4%（0.4 kg）であった〔図 2.7.2.3-9 及び 4455 試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.2.40〕。

図 2.7.2.3-9 ベースラインからの体重変化率（%）の平均推移〔4455 試験（左）及び 4590 試験（右）〕



‘Sema 2.4 mg’ and ‘Semaglutide B, PDS290’ refers to the semaglutide formulation used in the phase 3a dosed with PDS290 pen-injector.

‘Semaglutide D, DV3396’ refers to the semaglutide formulation used in the *to-be-marketed* single-dose pen-injector.

4590 試験では過体重又は肥満被験者を対象として、ベースラインから投与終了（21 週）までの体重変化を、市販予定の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と第 3 相臨床開発プログラムに用いた PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の間で比較した。ベースラインから 21 週までの体重減少（平均）は、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤及び PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤で、それぞれ 9.2%（8.5 kg）及び 9.2%（8.7 kg）であった〔図 2.7.2.3-9 及び 4590 試験（Module 5.3.1.2）EOT Table 14.2.23〕。2 種類のセマグルチド製剤間で体重の変化に明らかな違いは認められなかった：投与終了までの体重変化率（%）の製剤間の差の推定値（単回使用ペン型注入器の製剤－PDS290 ペン型注入器の製剤）は、-0.3%（95% 信頼区間：-2.5; 2.0）であった〔4590 試験（Module 5.3.1.2）Table 11-7〕。

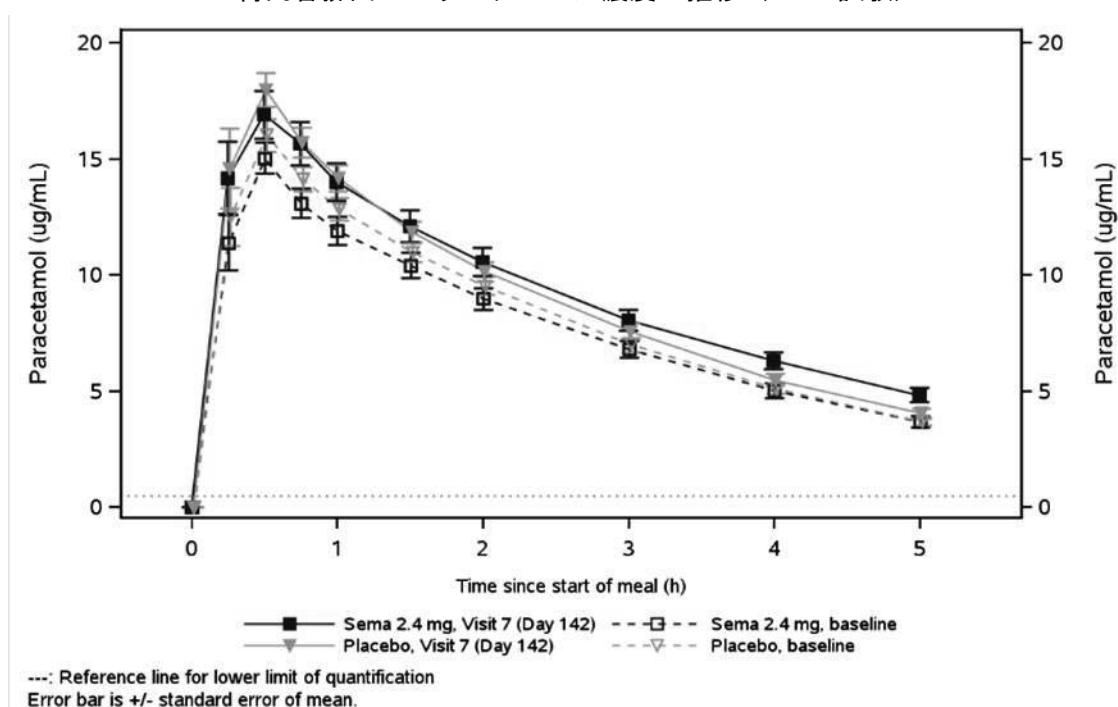
第 3 相試験における体重に対するセマグルチドの効果については、Module 2.7.3.3.2 に示す。

2.7.2.3.2.5 胃内容排出

4455 試験では肥満被験者を対象として、標準朝食後の胃内容排出に対するセマグルチド 2.4 mg の影響を、2.7.2.1.3.4.1 項に示すとおり、パラセタモール吸収法により評価した。

パラセタモールの AUC_{0-5h} は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で 8% 増加し、統計的に有意な増加がみられた (図 2.7.2.3-10 及び表 2.7.2.3-5 に示す)。しかしながら、20 週の体重減少がプラセボ (約 0% の体重減少) と比較してセマグルチド 2.4 mg (約 10% の体重減少) で大きかったこと (体重の変化の詳細は 2.7.2.3.2.4 項に示す) を考慮して調整した事後解析では、パラセタモールの AUC_{0-5h} についてセマグルチド 2.4 mg とプラセボの間で統計的に有意な差は認められなかった。

図 2.7.2.3-10 胃内容排出—パラセタモール濃度の推移 (4455 試験)



Sema: semaglutide.

パラセタモールの AUC_{0-1h} 及び C_{max} については、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で統計的に有意な違いは認められなかった (表 2.7.2.3-5)。20 週の体重で調整した事後解析でも、これらのエンドポイントの結果は、上述の結果と一致していた (表 2.7.2.3-5)。

パラセタモールの t_{max} の中央値は、セマグルチド 2.4 mg 及びプラセボのいずれにおいても 0.50 時間であった [4455 試験 (Module 5.3.4.2) EOT Table 14.2.1]。セマグルチド 2.4 mg とプラセボの間の中央値の差の推定値は、0.00 時間 (90% 信頼区間 : 0.00; 0.02 時間) であった (事後解析)。

表 2.7.2.3-5 胃内容排出に対するセマグルチドの影響—パラセタモールの AUC 及び C_{max} の主要解析及び事後解析 (4455 試験)

	Estimate	95% CI	p-value
PRIMARY ANALYSIS			
AUC paracetamol, 0-5h (ug*h/mL)			
Treatment ratio			
Sema 2.4 mg / Placebo	1.08	[1.02 ; 1.14]	0.0054
AUC paracetamol, 0-1h (ug*h/mL)			
Treatment ratio			
Sema 2.4 mg / Placebo	0.99	[0.87 ; 1.12]	0.8474
C _{max} paracetamol, 0-5h (ug/mL)			
Treatment ratio			
Sema 2.4 mg / Placebo	0.94	[0.82 ; 1.07]	0.3299
POST-HOC ANALYSIS - adjusting for body weight at week 20			
AUC paracetamol, 0-5h (ug*h/mL)			
Treatment ratio			
Sema 2.4 mg / Placebo	1.05	[0.99 ; 1.12]	0.1218
AUC paracetamol, 0-1h (ug*h/mL)			
Treatment ratio			
Sema 2.4 mg / Placebo	0.94	[0.82 ; 1.06]	0.3069
C _{max} paracetamol, 0-5h (ug/mL)			
Treatment ratio			
Sema 2.4 mg / Placebo	0.90	[0.79 ; 1.04]	0.1464

The endpoint is log transformed and analysed using an ANCOVA with log transformed baseline value of the respective endpoint as covariate and treatment as factor. Subjects received 1500 mg paracetamol as part of the standardised breakfast meal. The *post-hoc* analysis included a model adjusting for body weight at week 20 (see Section 2.7.2.1.3.4.3).

AUC: area under the curve; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; Sema: semaglutide.

以上のことから、パラセタモールのエンドポイント（AUC_{0-5h}、AUC_{0-1h}及びC_{max}）により評価した食後期間の胃内容排出に対して、セマグルチド 2.4 mg は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.3 曝露量—反応関係の評価

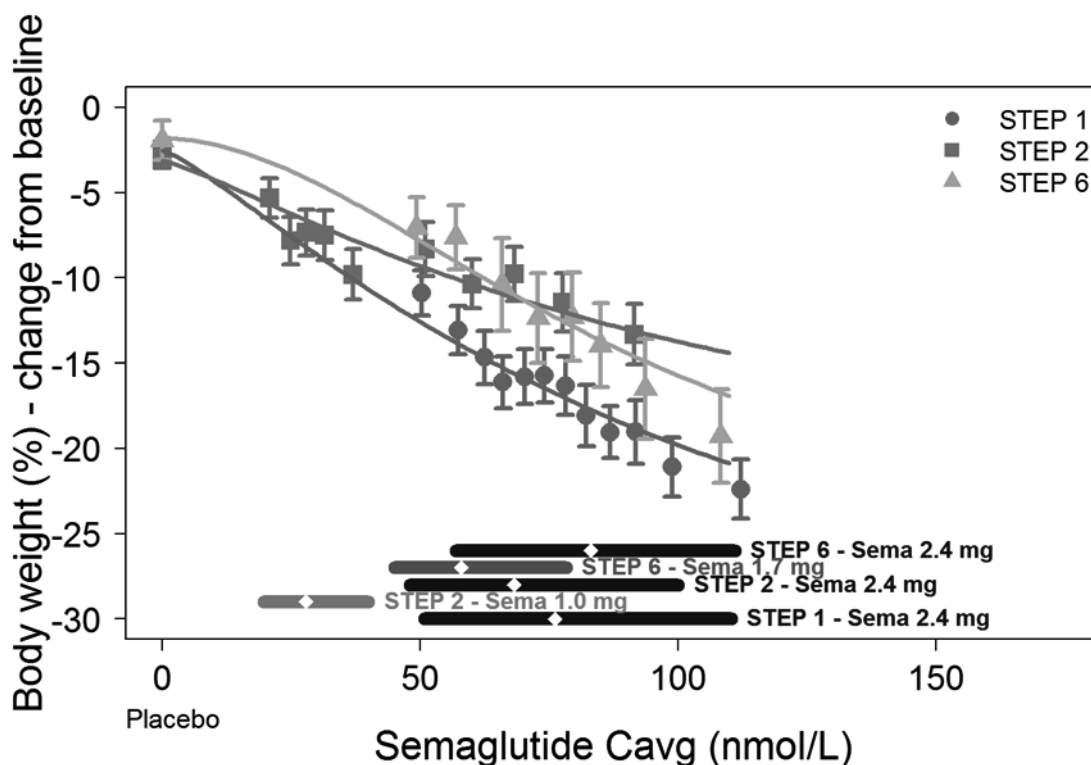
2.7.2.3.3.1 体重に対するセマグルチドの曝露量の影響

体重に対するセマグルチドの曝露量の影響は、2.7.2.1.3.5 項に示すとおり 4373、4374 及び 4382 試験のデータに基づく曝露量—反応解析により評価した。

主要な曝露量—反応解析に含めた被験者（すべての被験者）のベースライン特性の要約を、J-Modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Table 5-4 に示す。

4373、4374 及び 4382 試験では、体重減少は曝露量に依存して増加し、セマグルチド 2.4 mg の用量の曝露量範囲で最も大きい体重減少が認められた (図 2.7.2.3-11)。

図 2.7.2.3-11 ベースラインからの体重変化率 (%) とセマグルチド曝露量の関係 (4373、4374 及び 4382 試験)



Data points with error bars are mean body weight changes with 95% CI obtained after 68 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol/L). Lines through data are covariate-adjusted model-derived exposure-response relations for each trial population. Horizontal lines with diamonds along the x-axes represent the median and 90% exposure range. Missing data at week 68 were predicted using trial specific mixed models for repeated measures. Data from trials 4373, 4374 and 4382.

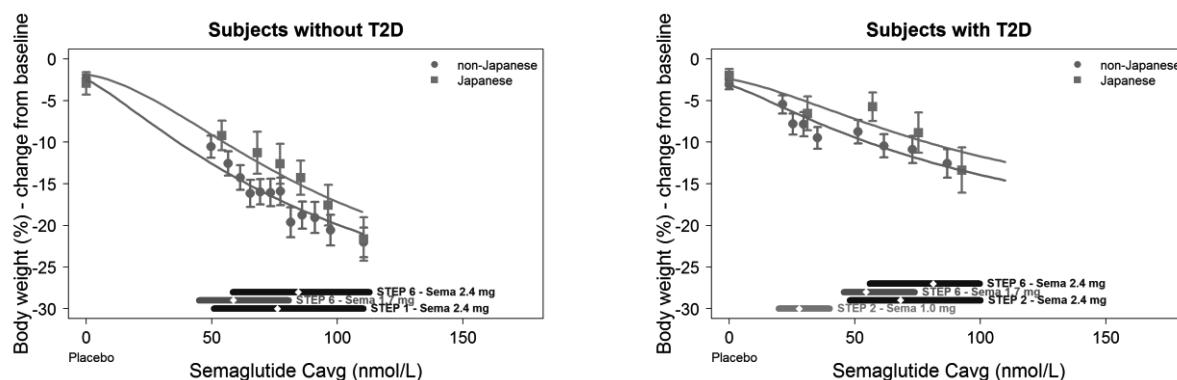
STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide.

全体として、セマグルチド 2.4 mg で得られる濃度範囲にわたって十分な曝露量が認められた (すべての被験者を含む主要解析、図 2.7.2.3-11)。大部分の被験者は治験薬投与を完了したため、投与完了例を対象とした副次的解析でも同様の曝露量-反応関係が認められた [J-Modelling report – phase 3a (Module 5.3.3.5) Figure 5-11]。

体重減少に関する曝露量-反応関係は、2型糖尿病を有する又は有さない被験者について、日本人被験者と非日本人被験者の間で同様であった (図 2.7.2.3-12)。

図 2.7.2.3-12 日本人と非日本人におけるベースラインからの体重変化率 (%) とセマグルチド曝露量の関係—2 型糖尿病の有無別



Symbols are mean body weight loss with 95% CI obtained after 68 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol/L). The lines through data represent covariate-adjusted model-derived exposure-response relations for each trial population. Horizontal lines with diamonds along the x-axes represent median and 90% exposure ranges. Missing data at week 68 were predicted using trial specific mixed models for repeated measures. Data from trials 4373, 4374 and 4382.

STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

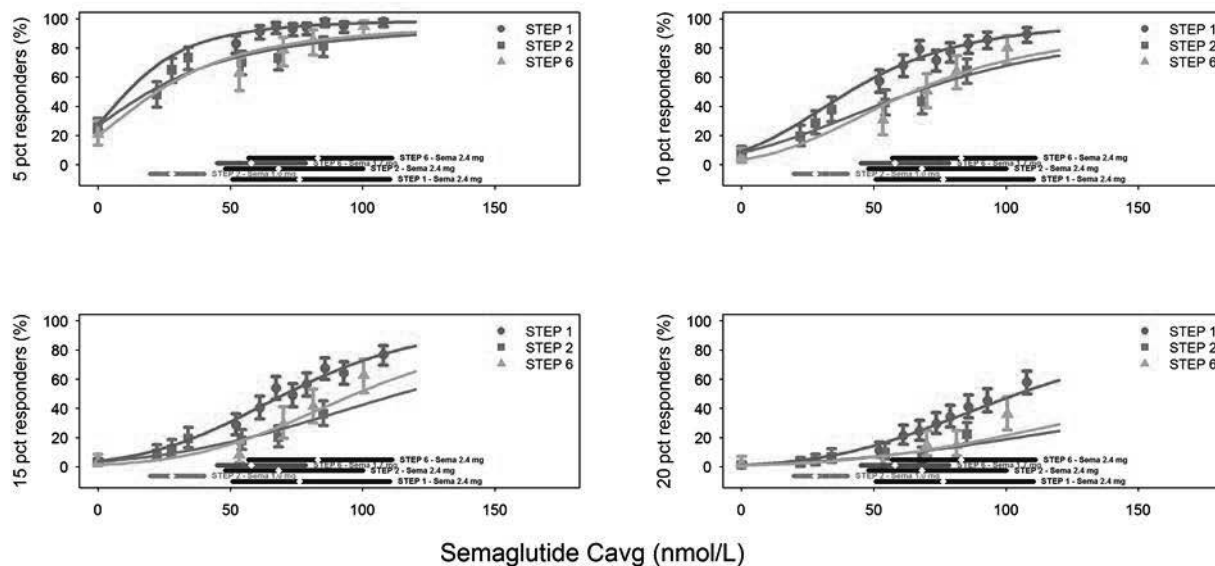
C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide; T2D: type 2 diabetes.

曝露量が同じ場合、体重減少は 4374 及び 4382 試験と比較して 4373 試験で大きかった (図 2.7.2.3-11)。この体重減少の違いは、4373、4374 及び 4382 試験の対象集団が異なることに関連すると考えられる。2 型糖尿病を有さない被験者は 4373 及び 4382 試験に組み入れられ、2 型糖尿病を有する被験者は 4374 及び 4382 試験に組み入れられた。肥満症患者を対象とした他の試験でみられたように、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して 2 型糖尿病を有する被験者の体重減少の程度は小さかった [20](#), [21](#), [22](#), [23](#), [24](#), [25](#)。

体重に対する効果のレスポンス解析

5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、曝露量が大きいほど高かった (図 2.7.2.3-13)。体重減少に関する曝露量-反応解析でもみられたように、曝露量が同じ場合、各目標値を達成した被験者の割合は、4374 及び 4382 試験と比較して 4373 試験で高かった。予想されたとおり、治療完了例を対象とした副次的解析 [J-Modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Figure 5-13] でも、すべての被験者を対象とした主要解析と同様の結果が得られた。

図 2.7.2.3-13 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量の関係（4373、4374 及び 4382 試験）



Data are proportions of subjects with 95% CI obtained after 68 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of model-derived C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol/L). The lines through data represent covariate-adjusted model-derived exposure-response relations for each trial population. Horizontal lines with diamonds along the x-axes represent the median and 90% exposure range. Missing data at week 68 were predicted using trial-specific mixed models for repeated measures, using treatment as factor and baseline BW as covariate all nested within visit. Data from trials 4373, 4374 and 4382.

STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide.

体重減少に関する曝露量－反応解析の詳細は、J-Modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5)

Section 5.3.3 に示す。体重に対するセマグルチドの効果の詳細は、Module 2.7.3.3.2 に示す。

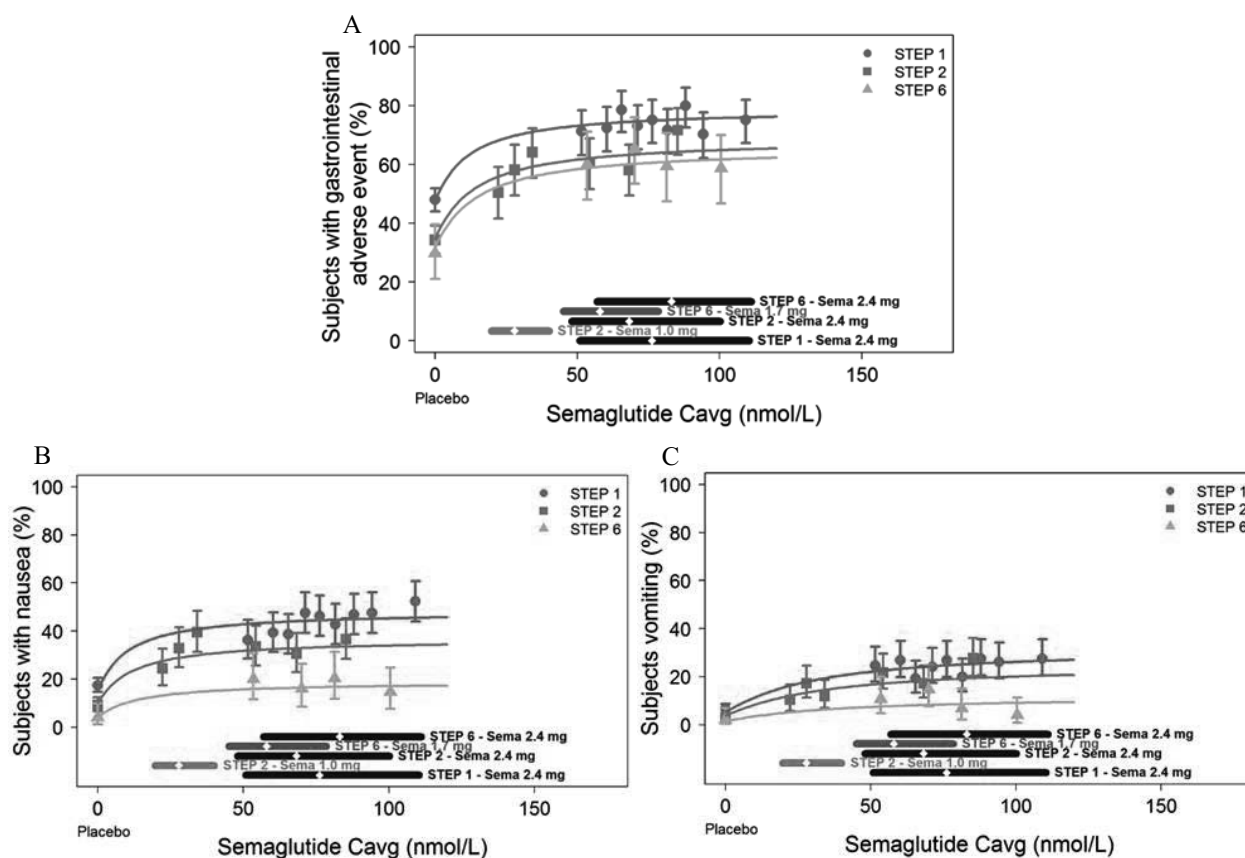
2.7.2.3.3.2 胃腸障害の有害事象に対するセマグルチド曝露量の影響

投与期間中のいずれかの時点で 1 件以上の胃腸障害の有害事象、及び悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合に対するセマグルチドの曝露量の影響は、[2.7.2.1.3.5](#) 項に示すとおり 4373、4374 及び 4382 試験のデータに基づく曝露量－反応解析により評価した。

4373、4374 及び 4382 試験では、胃腸障害の有害事象、ならびに悪心及び嘔吐を発現した被験者の割合は、セマグルチド曝露量の増加に伴ってわずかに増えた（図 2.7.2.3-14）。その後、これらの事象を発現した被験者の割合はほぼプラトーに達し、検討したセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲ではほぼ一定であった。これらは、すべての試験で用いられた用量漸増法によるものと考えられた。

4374 及び 4382 試験と比較して、4373 試験では 1 件以上の悪心又は嘔吐（重症度を問わない）を発現した被験者の割合が高く、同様の傾向はプラセボ群でも認められた。これに対し、4373 及び 4374 試験と比較して、4382 試験では 1 件以上の悪心又は嘔吐を発現した被験者の割合が低かった（図 2.7.2.3-14 B 及び C）。

図 2.7.2.3-14 胃腸障害の有害事象 (A)、悪心 (B) 及び嘔吐 (C) を発現した被験者の割合 (4373、4374 及び 4382 試験)



Data are proportions of subjects with 95% CI versus exposure expressed as quantiles of model-derived C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol/L). Horizontal lines with diamonds represent the median and 90% exposure range. The lines through data represent covariate-adjusted model-derived estimates for each trial population, using on-treatment data from the safety analysis set. Data from trials 4373, 4374 and 4382.

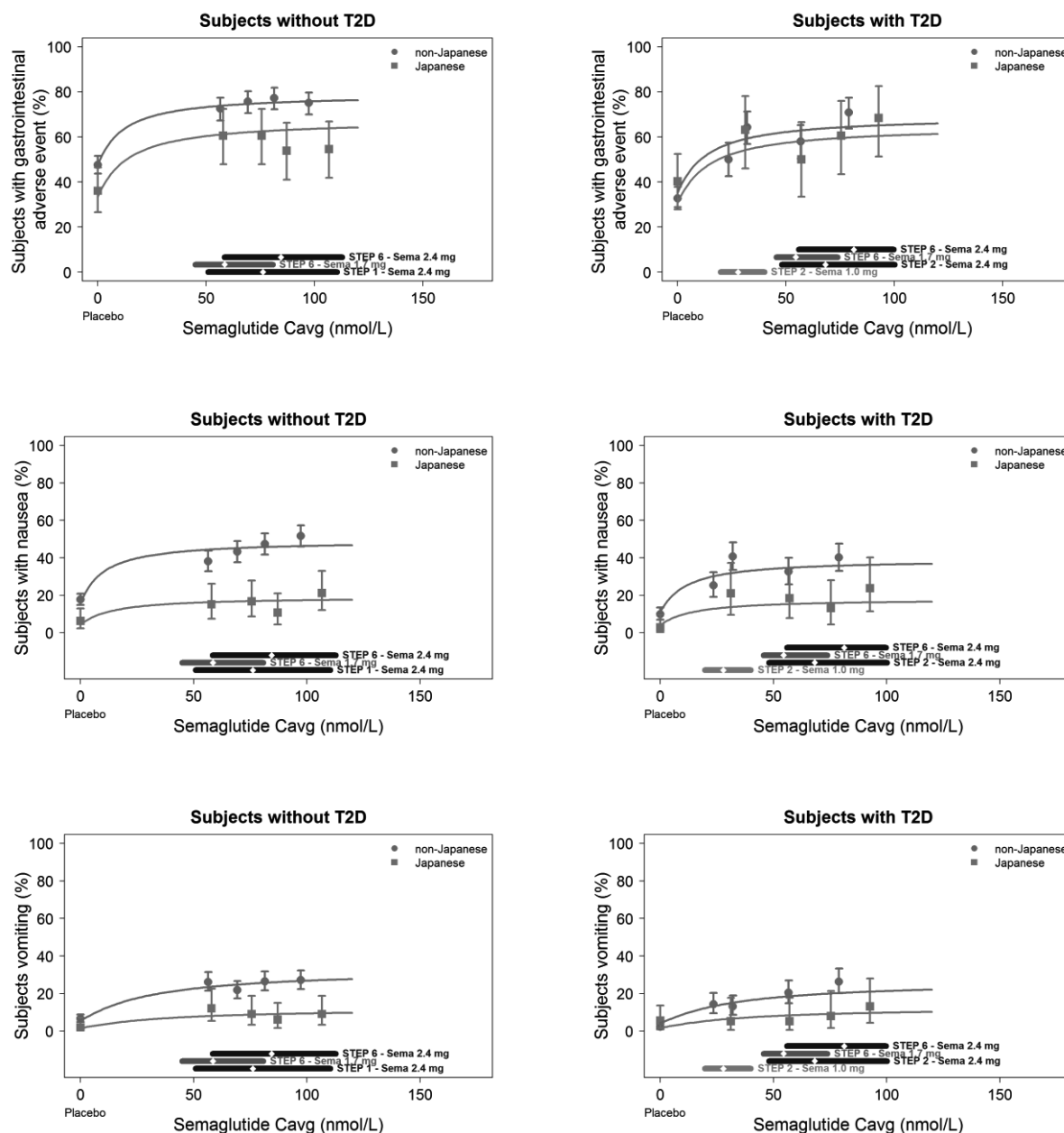
STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide.

ベースラインにおける2型糖尿病の有無により被験者を層別化したとき、胃腸障害の有害事象に関する曝露量-反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった (図 2.7.2.3-15)。曝露量が同じ場合、2型糖尿病を有さない被験者では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、非日本人被験者と比較して日本人被験者で低かったが、この違いはプラセボ群でも認められた (図 2.7.2.3-15)。

悪心及び嘔吐の有害事象については、これらの事象を発現した被験者の割合は、2型糖尿病の有無に関わらず、非日本人被験者と比較して日本人被験者で低かった。この違いはプラセボ群でも認められたが、曝露量が大きくなるとこの差が大きくなると考えられた (図 2.7.2.3-15)。

図 2.7.2.3-15 日本人と非日本人における胃腸障害の有害事象（種類及び重症度を問わない）（上）、悪心（中）及び嘔吐（下）を発生した被験者の割合—2型糖尿病の有無別（4373、4374 及び 4382 試験）



Symbols are proportions of subjects, with 95% CI, versus exposure expressed as quantiles of model-derived C_{avg} values plus placebo (at C_{avg} of 0 nmol/L). Horizontal lines with diamonds represent the median and 90% exposure range. The lines through data represent covariate-adjusted model-derived estimates for each trial population, using on-treatment data from the safety analysis set. Data from trials 4373, 4374 and 4382.

STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

C_{avg}: average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide; T2D: type 2 diabetes.

胃腸障害の有害事象に関する曝露量—反応解析の詳細は、J-Modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 5.3.4 に示す。胃腸障害の有害事象に対するセマグルチドの影響の詳細は、Module 2.7.4.2.2.2 に示す。

2.7.2.3.4 用法・用量に関する検討

2.7.2.3.4.1 維持用量（案）

セマグルチド 2.4 mg は肥満症に対する維持用量として設定した。用量（案）の設定根拠は Module 2.7.3.4.2 に示す。本項では、セマグルチド 2.4 mg の肥満症のための臨床薬理評価で得られた裏付けとなる根拠を要約する。

体重は最も重要な共変量であり、体重が重いほど曝露量が小さく、体重が軽いほど曝露量は大きかった（図 2.7.2.3-5）。その他の検討した共変量（性別、年齢、人種、民族、糖代謝の分類、腎機能及び投与部位）は、セマグルチドの曝露量に対して全く又はほとんど影響を及ぼさなかった。したがって、セマグルチド 2.4 mg は、オゼンピック皮下注と同様に、大腿部、腹部及び上腕部のいずれにも投与することができる。

セマグルチド 2.4 mg で得られる濃度範囲にわたって十分な曝露量が認められ（図 2.7.2.3-11）、体重減少に関する曝露量-反応関係は、2型糖尿病の有無にかかわらず、日本人被験者と非日本人被験者の間で同様であった（図 2.7.2.3-12）。したがって、これらのデータに基づき、体重、民族又はその他の検討した共変量（性別、年齢、人種、腎機能、投与部位及び糖代謝の分類）に関わらず、すべての被験者において維持用量としてセマグルチド 2.4 mg の投与が推奨される。

以上のことから、本臨床薬理プログラムにおける検討結果は、過体重又は肥満を有する日本人被験者及び非日本人被験者での肥満症のための推奨用量として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与を支持するものである。

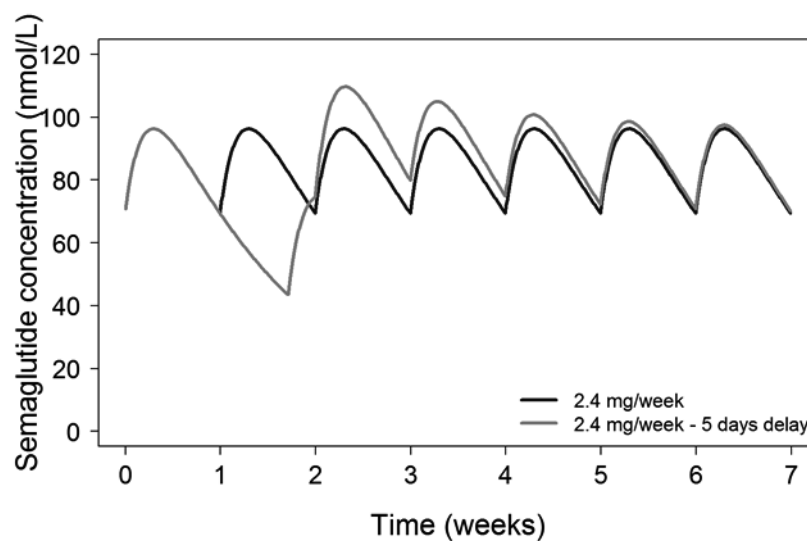
2.7.2.3.4.2 投与忘れ

セマグルチド 2.4 mg の投与が遅れた場合の影響は、4382 試験のデータに基づく第 3 相試験の母集団薬物動態解析により評価した [J-Modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Section 5.2.4 に示す]。投与予定日から 5 日間遅れてセマグルチド 2.4 mg を投与した場合、その後のトラフ濃度は 47%低下すると予測され、遅れて投与した日から 2 日後に予定どおり次の投与を行った場合には、その後のトラフ濃度が 12%増加すると予測された（図 2.7.2.3-16）。これらの予測によると、増加した最高血中濃度は、3 回の投与間隔内に通常の濃度に戻った。

このシミュレーションは、投与を忘れた場合の推奨案（投与を忘れた場合には、その後 5 日以内、すなわち次回投与日の 2 日前までのできる限り早い時点で投与する。最終投与日から 5 日以上経過している場合には投与せず、次の予定された投与日に投与する）を支持するものである。

図 2.7.2.3-16

投与が遅れた時のその後のセマグルチド濃度プロファイルのシミュレーション (4382 試験)



Data are simulated as a typical subject in trial 4382 concentrations during once-weekly dosing at steady state with a 5-day delay at the first week in steady state on the 2.4 mg dose, compared to a steady-state profile for semaglutide dosed regularly at weekly intervals.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QTcによる心室再分極

セマグルチドがQTcによる心室再分極に影響を及ぼす可能性は、健康被験者を対象としてセマグルチドを1.5 mgまでの用量で週1回皮下投与したthorough QTc評価試験（NN9535-3652試験）で過去に評価している²⁶。NN9535-3652試験の結果を以下に要約し、このthorough QTc評価試験を用いる根拠を示す。セマグルチドの曝露量がQTcに及ぼす影響は、4382試験のデータからも評価した。この評価の結果も以下に示す。

NN9535-3652試験では、セマグルチドの1.5 mgまでの用量での投与においてQTc間隔の延長は認められなかった。また、セマグルチドの曝露量とQTcとの間に関連性は認められず、11の測定時点における治療間差の平均（推定値）に対する両側90%信頼区間の上限（片側95%信頼区間の上限に相当）はすべて10 msを下回った〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-3〕。時間を一致させたQTcIの治療間差の平均（推定値）の最大値に対する両側90%信頼区間の上限は0.29 msであった〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Section 11.1〕。

1.5 mgの用量でのデータから得られた結果と同様に、0.5及び1.0 mgの用量でもQTcIの延長はみられなかった。プラセボと比較したQTcIの治療間差の平均（推定値）は以下の範囲であった〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Table 11-4、Table 11-5及びTable 11-1〕。

- 0.5 mg : -9.61 ms (90%信頼区間 : -12.96; -6.25) ~ -4.50 ms (90%信頼区間 : -8.00; -1.01)
- 1.0 mg : -9.04 ms (90%信頼区間 : -12.64; -5.44) ~ -2.33 ms (90%信頼区間 : -5.96; 1.31)
- 1.5 mg : -6.56 ms (90%信頼区間 : -10.14; -2.98) ~ -3.16 ms (90%信頼区間 : -6.62; 0.29)

QTcIの治療間差の平均（推定値）は、3つすべての用量において同様であると考えられ、用量及び時間に依存しないことが示唆された〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-3及びSection 11.2.2.2に示す〕。

セマグルチド0.5、1.0及び1.5 mgの定常状態でのベースライン及びプラセボで調整したQTcI、ならびに対応する血漿中セマグルチド濃度により曝露量-反応関係を評価した〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-12〕。セマグルチド濃度とQTcIとの間に関連性は認められず、傾きの推定値は0.43（95%信頼区間 : -0.03; 0.89）であった〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Section 11.2.2.7〕。

QTcIの結果と同様に、3つすべての用量において線形回帰補正したQT間隔（QTcL）及びFridericia法で補正したQT間隔（QTcF）の延長はみられなかった。一方、Bazett法で補正したQT間隔（QTcB）は、すべての用量において延長が認められたが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。認められたQTcBの延長は心拍数の増加から予想されることであるため、QTcBはQT/QTc試験における補正法として現在では推奨されていない²⁷。QTcL、QTcF、QTcB及び未補正のQT間隔の詳細は、NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）Section 11.2.2.3に示す。

心拍数は、セマグルチドの投与によりすべての用量で増加し、心拍数の治療間差の平均（推定値）は用量依存的であると考えられた〔NN9535-3652試験（Module 5.3.4.2）EOT Table 14.2.17~14.2.19〕。セマグルチド1.5 mg皮下投与後の最大増加量は投与後48時間で認められた11.1拍/分（90%信頼区

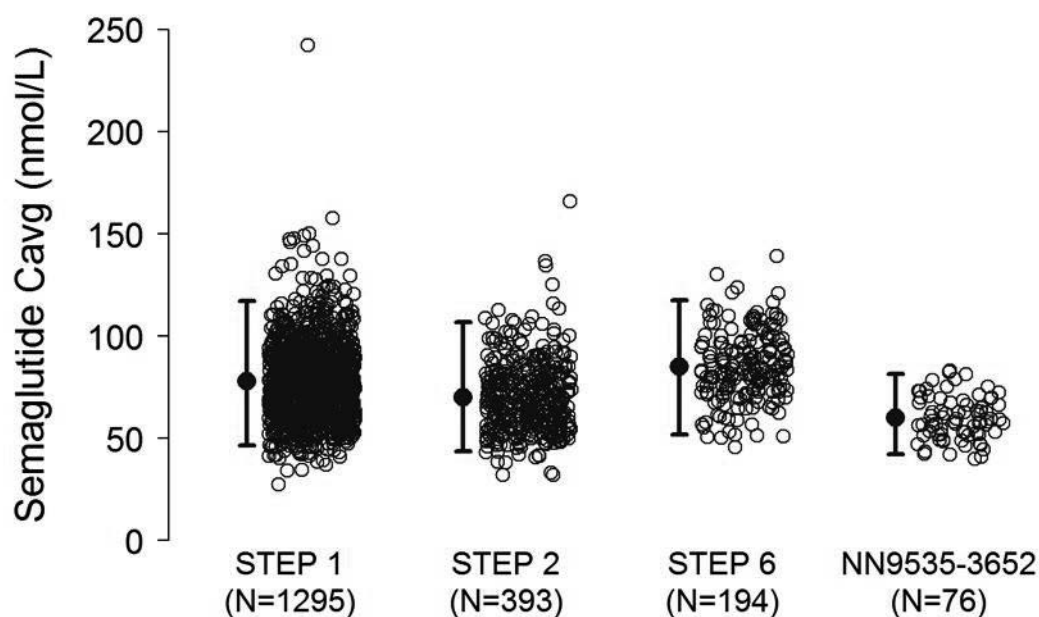
間：9.6; 12.6) であり、本試験において QTcI をプライマリーエンドポイントとすることの妥当性が示された。

NN9535-3652 試験における QTc を評価に用いる根拠

図 2.7.2.4-1 に示すように、セマグルチド 2.4 mg の肥満症に対する開発プログラム (4373、4374 及び 4382 試験) の曝露量は、QTc 評価試験 (NN9535-3652 試験) の曝露量と重なっていた。

また、予想されたように、体重が最も重要な共変量であり、体重が重いほど曝露量が小さく、体重が軽いほど曝露量が大きかったのに対し、その他の評価した共変量は、セマグルチドの曝露量にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった (2.7.2.3.1.3 項)。さらに、セマグルチドの排泄は特定の臓器に依存しないため、腎機能障害、肝機能障害などの状態により、セマグルチドの曝露量が大きくなることはない [2.7.2.3.1.3 項及びオゼンピック皮下注 2mg 申請時資料、Module 2.7.2.3.1.6]。したがって、QTc 評価試験 (NN9535-3652 試験) により肥満症を効能又は効果とするセマグルチド 2.4 mg の適切性が十分に裏付けられると考えられる。

図 2.7.2.4-1 セマグルチド 2.4 mg の曝露量 (4373、4374 及び 4382 試験) とセマグルチド 1.5 mg の曝露量 (NN9535-3652 試験)



Data are individual C_{avg} values (open symbols) and geometric means with 90% ranges (closed symbols with error bars) obtained with semaglutide 2.4 mg (trials 4373, 4374 and 4382) or semaglutide 1.5 mg (trial NN9535-3652). C_{avg} values in trials 4373, 4374 and 4382 were derived as described for estimation of steady-state exposure in Section 2.7.2.1.3.3.2. C_{avg} values in trial NN9535-3652 were derived from non-compartmental analyses. Average baseline body weight by trial was: 105 kg (STEP 1), 100 kg (STEP 2), 86 kg (STEP 6), and 78 kg (NN9535-3652).

STEP 1: trial 4373; STEP 2: trial 4374; STEP 6: trial 4382.

C_{avg} : average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide. N: Number of subjects contributing with PK data (trials 4373, 4374 and 4382) or completing the trial (NN9535 3652).

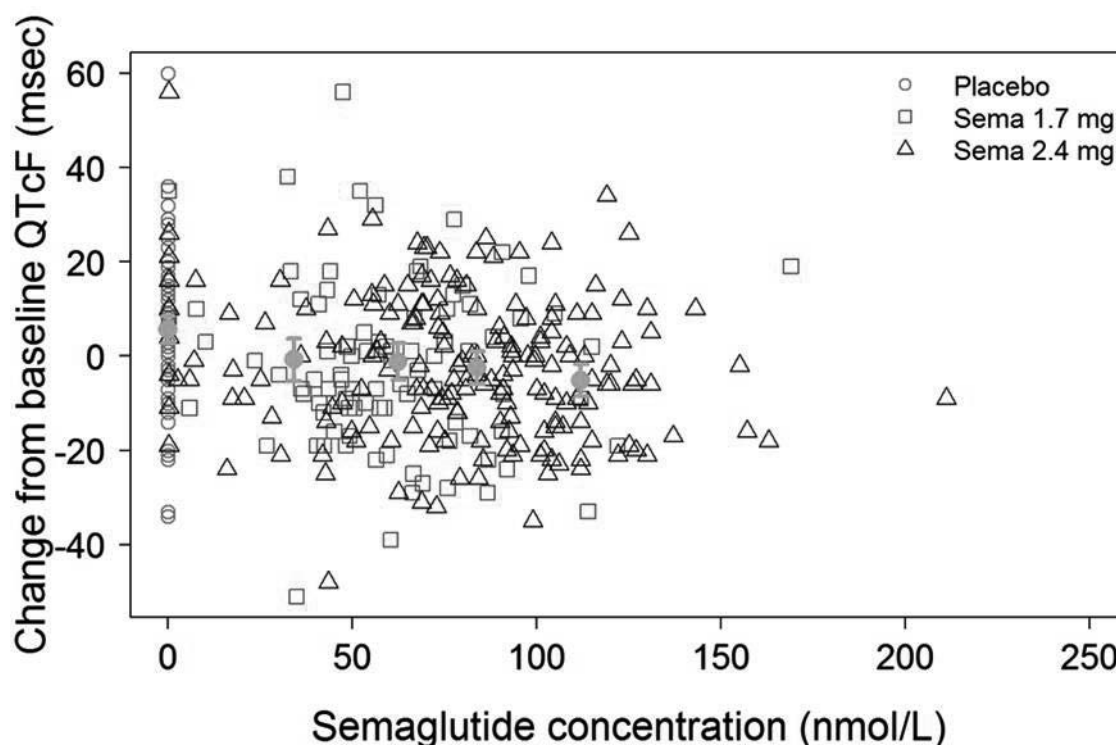
4382 試験では、QTc 評価のための心電図をベースライン、20 週及び 68 週に記録し、定常状態の薬物動態評価用検体を心電図評価時に採取した〔4382 試験 (Module 5.3.5.1) Section 12.5.6.4〕。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の間で、QTc 間隔に明らかな違いは認められなかった。

これらのデータを用いて、日本人被験者でのセマグルチド 2.4 mg の曝露量における QTcF の変化量について、曝露量-反応関係を評価した。

個々の被験者における 68 週のセマグルチド濃度 (実測値) と最終投与後の経過時間は、J-Modelling report - phase 3a (Module 5.3.3.5) Figure 5-21A に示す。薬物動態評価用検体は、68 週の 1 週間の投与間隔 (t_{max} 付近の複数の検体を含む) にわたって採取された。4382 試験における 68 週の 1.7 及び 2.4 mg のセマグルチド濃度 (実測値) に基づくと、曝露量に対する QTcF の変化量について曝露量-反応関係を示す所見は認められなかった (図 2.7.4.4-2)。

以上のことから、第 3 相試験 (4382 試験) 又はオゼンピック皮下注の through QTc 評価試験のいずれにおいても、QTc 間隔の延長及びセマグルチドの曝露量と QTc との間に関連性は認められなかった。

図 2.7.4.4-2 ベースラインから 68 週までの QTcF 間隔の変化量に対する 68 週のセマグルチド濃度 (4382 試験)



Yellow points are mean change from baseline in QTcF and 95% CI versus observed exposure expressed as quantiles, plus placebo (at 0 nmol/L). Data from trial 4382.

QTcF: corrected QT interval by Fridericia; Sema: semaglutide.

2.7.2.4.2 抗体

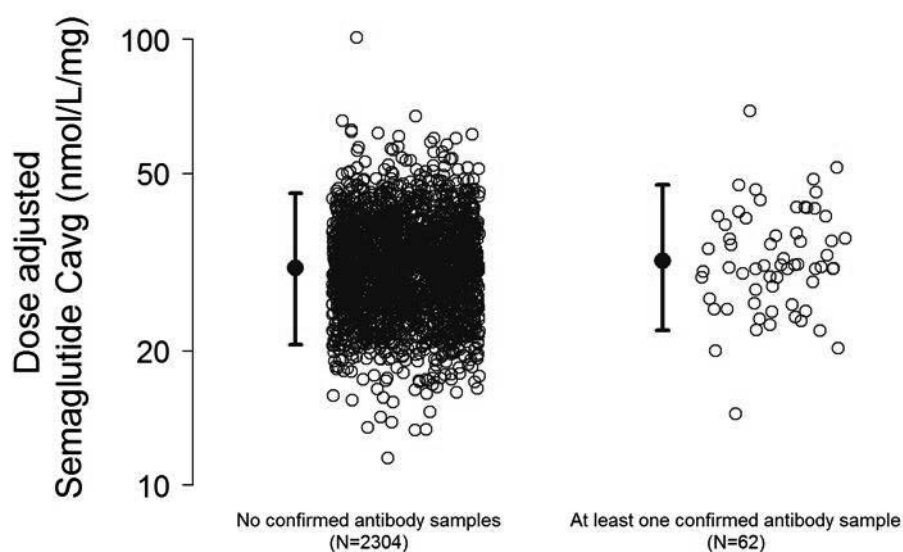
臨床試験で使用した免疫原性の分析方法は、Module 2.7.1.1.4.2 に示す。結果は、4373 試験 (Module 5.3.5.1)、4374 試験 (Module 5.3.5.1) 及び 4382 試験 (Module 5.3.5.1) に示す。抗セマグルチド抗体の産生及びセマグルチドの薬物動態に関する結果を、4373、4374 及び 4382 試験から得られた結果に基づき以下に要約する。

セマグルチドの投与により抗セマグルチド抗体の産生が認められた被験者の割合は低く、4373 試験で 2.9%、4374 試験で 3.0% であり、4373 及び 4374 試験でセマグルチド 2.4 mg の投与を受けた 50 例（4373 試験：38 例及び 4374 試験：12 例）に認められた〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-35 及び 4374 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-37〕。4382 試験でも同様の結果が得られ、セマグルチド 2.4 mg の投与を受けた 6 例（3.0%）に抗セマグルチド抗体が発現した〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-31〕。以上のことから、抗体を発現した被験者の割合は、グローバル集団と東アジア人被験者で同様であった。

抗セマグルチド抗体が陽性の検体については、内因性 GLP-1 に対する交叉反応性及びセマグルチドに対する *in vitro* での中和作用をさらに評価した。内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を示す抗セマグルチド抗体が陽性の検体については、内因性 GLP-1 に対する *in vitro* での中和作用をさらに評価した。内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を示す抗体が陽性であった被験者の割合は、3 つの第 3 相試験いずれにおいても低く、セマグルチド 2.4 mg の投与を受けた被験者では、4373 試験で 1.5%（抗セマグルチド抗体を発現した 38 例中 20 例）、4374 試験で 1.7%（抗セマグルチド抗体を発現した 12 例中 7 例）、4382 試験で 2.5%（抗セマグルチド抗体を発現した 6 例中 5 例）であった。いずれの試験においても、抗体陽性検体のうち、*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体又は *in vitro* で中和作用を有する抗 GLP-1 抗体が陽性の検体は認められなかった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-35、4374 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-37 及び 4382 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-31〕。

図 2.7.2.4-3 に示すように、4373、4374 及び 4382 試験のデータから、抗セマグルチド抗体の産生はセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.4-3 抗セマグルチド抗体の有無別のセマグルチド曝露量（4373、4374 及び 4382 試験）



Data are individual (open symbols) and geometric mean dose-normalised C_{avg} with 90% exposure ranges (large filled symbols with error bars) for each group of subjects. Data from trials 4373, 4374 and 4382.

以上のことから、セマグルチド 2.4 mg 投与後の抗薬物抗体の産生は低頻度（4373 試験で 2.9%、4374 試験及び 4382 試験で 3.0%）であり、これらの反応はセマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすものではなかったと考えられる。この結論は、2 型糖尿病に対するセマグルチド 1.0 mg 皮下投与製剤（オゼンピック皮下注）及びヒト GLP-1 のアミノ酸骨格と高い相同性を有する他の GLP-1 アナログでの報告と同様である。

参考文献

- ¹ Lau J, Bloch P, Schaffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370-80. PMID: 26308095. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
- ² Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515-20. PMID: 9449682. DOI: 10.1172/JCI990.
- ³ van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(6):784-93. PMID: 23999198. DOI: 10.1038/ijo.2013.162.
- ⁴ Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242-51. PMID: 28266779. DOI: 10.1111/dom.12932.
- ⁵ Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2456-63. PMID: 24762441. DOI: 10.1172/JCI72434.
- ⁶ Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88. PMID: 25202980. DOI: 10.1172/JCI75276.
- ⁷ Alvarez E, Martinez MD, Roncero I, Chowen JA, Garcia-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem.* 2005;92(4):798-806. PMID: 15686481. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x.
- ⁸ Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014;155(4):1280-90. PMID: 24467746. DOI: 10.1210/en.2013-1934.
- ⁹ Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36. PMID: 18786605. DOI: 10.1016/j.mce.2008.08.012.
- ¹⁰ Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913. PMID: 10605628. DOI: 10.1210/edrv.20.6.0385.
- ¹¹ Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population Pharmacokinetics of Semaglutide for Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):649-62. PMID: 30788808. DOI: 10.1007/s13300-019-0581-y.
- ¹² Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. *Pharm Stat.* 2011;10(1):14-26. PMID: 20041468. DOI: 10.1002/pst.403.
- ¹³ Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig Dis Sci.* 2001;46(10):2256-62. PMID: 11680606. DOI: 10.1023/a:1011935603893.
- ¹⁴ Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. *J Gastroenterol.* 1998;33(6):785-91. PMID: 9853549. DOI: 10.1007/s005350050177.
- ¹⁵ Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(1):38-48. PMID: 10702749. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801083.
- ¹⁶ Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(12):1313-7. PMID: 25852028. DOI: 10.1038/ejcn.2015.57.
- ¹⁷ Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), US prescribing Information (PI). Jan 2020.
- ¹⁸ Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 27 Mar 2020.
- ¹⁹ オゼンピック皮下注 SD 添付文書. 2021年6月改訂 (第3版) ノボ ノルディスクファーマ株式会社
- ²⁰ Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study G. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med.* 2005;22(5):612-8. PMID: 15842517. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01474.x.
- ²¹ Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99. PMID: 26284720. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.

- ²² Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4022-9. PMID: 24144653. DOI: 10.2337/dc13-0234.
- ²³ Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605. PMID: 20673995. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
- ²⁴ Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res*. 2000;8(1):49-61. PMID: 10678259. DOI: 10.1038/oby.2000.8.
- ²⁵ Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. PMID: 26132939. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
- ²⁶ Demmel V, Sandberg-Schaal A, Jacobsen JB, Golor G, Pettersson J, Flint A. No QTc Prolongation with Semaglutide: A Thorough QT Study in Healthy Subjects. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1441-56. PMID: 29799100. DOI: 10.1007/s13300-018-0442-0.
- ²⁷ ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers - Current Step 5 version. 25 Jan 2016.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	5
表目次	6
略語一覧.....	10
2.7.3.1 背景及び概観.....	12
2.7.3.1.1 適応症及び開発の背景.....	12
2.7.3.1.2 臨床開発プログラムに含まれる試験の概要.....	12
2.7.3.1.3 目的、estimand 及びエンドポイント.....	16
2.7.3.1.4 試験デザイン及び試験方法の概要.....	20
2.7.3.1.4.1 試験対象被験者.....	20
2.7.3.1.4.1.1 適格性基準.....	20
2.7.3.1.4.1.2 無作為割り付け基準.....	22
2.7.3.1.4.2 無作為割り付け、層別化及び盲検化.....	22
2.7.3.1.4.3 投与及び用量漸増.....	22
2.7.3.1.4.4 投与忘れ及び治験薬投与の中止.....	23
2.7.3.1.4.5 試験の中止.....	24
2.7.3.1.5 統計手法.....	24
2.7.3.1.5.1 データ取り扱いの規則.....	24
2.7.3.1.5.2 観察期間及び解析対象集団.....	25
2.7.3.1.5.3 仮説の検証及び多重性.....	26
2.7.3.1.5.4 有効性エンドポイントの事前に規定した統計解析.....	27
2.7.3.1.5.4.1 治療方針 estimand.....	27
2.7.3.1.5.4.2 仮想 estimand.....	28
2.7.3.1.5.5 欠測データ及び感度分析.....	28
2.7.3.1.5.5.1 ベースラインの欠測データの取り扱い.....	28
2.7.3.1.5.5.2 68 週の欠測値の取り扱い.....	28
2.7.3.1.5.6 サブグループ別の体重減少の評価.....	31
2.7.3.1.5.7 サブグループ別の合併症改善の評価.....	32
2.7.3.1.5.8 4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団における有効性の評価.....	33
2.7.3.1.5.9 日本人集団と全集団における有効性結果の一貫性に関する検討.....	33
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	35
2.7.3.2.1 4382 試験.....	35
2.7.3.2.2 4373 試験.....	37
2.7.3.2.3 4374 試験.....	39
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	42
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	42

2.7.3.3.1.1	被験者の内訳	42
2.7.3.3.1.2	ベースラインの被験者背景	44
2.7.3.3.2	体重に関連する有効性の結果	49
2.7.3.3.2.1	体重ーベースラインからの変化.....	50
2.7.3.3.2.1.1	食事及び身体活動量の増加に関するアドヒアランス	58
2.7.3.3.2.1.2	胃腸障害の有害事象を発現した被験者における体重減少	58
2.7.3.3.2.1.3	体重の欠測データの評価.....	58
2.7.3.3.2.2	体重ーレスポンス	58
2.7.3.3.2.3	BMI.....	64
2.7.3.3.2.4	ウエスト周囲長	68
2.7.3.3.2.5	内臓脂肪面積（4382 試験）	73
2.7.3.3.2.6	身体組成	74
2.7.3.3.3	糖代謝に対する有効性の結果ー肥満に関連する合併症である 2 型糖尿病の改善.....	75
2.7.3.3.3.1	HbA1c.....	75
2.7.3.3.3.2	空腹時血糖値	80
2.7.3.3.3.3	糖代謝の分類（4373 及び 4382 試験）	82
2.7.3.3.3.4	糖尿病薬の使用（4374 及び 4382 試験）	83
2.7.3.3.3.5	空腹時血清中インスリン	84
2.7.3.3.3.6	血糖コントロールにおけるサブグループ別の評価（4382 試験、東アジア試験）	86
2.7.3.3.4	血圧に対する有効性の結果ー肥満に関連する合併症である高血圧の改善.....	87
2.7.3.3.4.1	収縮期血圧	87
2.7.3.3.4.2	拡張期血圧	89
2.7.3.3.4.3	降圧薬の使用	91
2.7.3.3.4.4	血圧におけるサブグループ別の評価.....	94
2.7.3.3.5	脂質に対する有効性の結果ー肥満に関連する合併症である脂質異常症の改善.....	96
2.7.3.3.5.1	空腹時脂質	96
2.7.3.3.5.2	脂質低下薬の使用	100
2.7.3.3.5.3	脂質におけるサブグループ別の評価.....	103
2.7.3.3.6	その他のエンドポイントー肥満に関連する合併症の改善	104
2.7.3.3.7	患者報告アウトカム	106
2.7.3.3.8	部分集団における体重変化の結果の比較	110
2.7.3.3.8.1	ベースラインの被験者背景及び疾患特性別のセマグルチドの曝露量ー母集団薬物動態解析	110
2.7.3.3.8.2	ベースラインの被験者背景及び疾患特性に基づくサブグループ解析.....	110
2.7.3.3.9	日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性の検討	117
2.7.3.3.9.1	被験者の内訳	117
2.7.3.3.9.2	被験者背景及びベースライン特性.....	119
2.7.3.3.9.3	有効性エンドポイント	119

2.7.3.3.9.4	日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性に関する結論.....	125
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	126
2.7.3.4.1	第3相試験で用いた投与量及び用量漸増法の選択.....	126
2.7.3.4.2	推奨用法及び用量.....	128
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性.....	131
2.7.3.5.1	曝露期間.....	131
2.7.3.5.2	体重変化の推移.....	131
2.7.3.5.3	体重減少の持続及び投与終了の影響.....	131
2.7.3.5.4	抗セマグルチド抗体.....	133
2.7.3.6	付録.....	135
	参考文献.....	136

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1	被験者背景データ：JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 試験）	
2.7.3.6.2	有効性データ：JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 試験）	
2.7.3.6.3	被験者背景データ：JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4374 試験）	
2.7.3.6.4	有効性データ：JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4374 試験）	
2.7.3.6.5	スクリーニングにおける BMI 別の合併症（4373 及び 4374 試験）	
2.7.3.6.6	ベースライン値に基づくサブグループ別の HbA1c、血圧及び脂質（4373、4374 及び 4382 試験）	
2.7.3.6.7	ベースラインの被験者背景及び疾患特性に基づくサブグループ別の体重データ（4373、4374 及び 4382 試験）	

目次

	ページ
図 2.7.3.1-1	第 3 相試験のデザインの概要 (4382、4373 及び 4374 試験) 15
図 2.7.3.1-2	主要 estimand 及び副次的 estimand の概要..... 17
図 2.7.3.1-3	有効性の観察期間 (4373、4374 及び 4382 試験) 26
図 2.7.3.1-4	治療方針 estimand に用いた補完法..... 30
図 2.7.3.3-1	ベースラインからの体重変化率 (%) の推移—治療方針 estimand (4382 試験) 50
図 2.7.3.3-2	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) —治療方針 estimand (4382 試験) 51
図 2.7.3.3-3	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) —累積分布関数—in-trial 観察期間 (4382 試験) 51
図 2.7.3.3-4	ベースラインからの体重変化率 (%) の推移—治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験) 53
図 2.7.3.3-5	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) —治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験) 54
図 2.7.3.3-6	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) —累積分布関数—in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験) 55
図 2.7.3.3-7	ベースラインからの体重変化率 (%) の推移—治療方針 estimand—JASSO ガイドラ インに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験) 57
図 2.7.3.3-8	ベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合—in- trial 観察期間 (4382 試験) 59
図 2.7.3.3-9	ベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合—in- trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験) 61
図 2.7.3.3-10	ベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合—in- trial 観察期間—JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験) 63
図 2.7.3.3-11	BMI の推移—in-trial 観察期間 (4382 試験) 64
図 2.7.3.3-12	BMI の推移—in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験) 66
図 2.7.3.3-13	ウエスト周囲長の推移—in-trial 観察期間—グローバル基準測定及び JASSO 基準測 定 (4382 試験) 69
図 2.7.3.3-14	ウエスト周囲長の推移—in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験) 71
図 2.7.3.3-15	ベースラインからの HbA1c の変化量の推移—治療方針 estimand (4382 試験) 76
図 2.7.3.3-16	ベースラインからの HbA1c の変化量の推移—in-trial 観察期間—スクリーニング時 の 2 型糖尿病の有無別 (4382 試験) 76
図 2.7.3.3-17	ベースラインからの HbA1c の変化量の推移—治療方針 estimand (4374 試験) 77
図 2.7.3.3-18	ベースラインから 68 週までの HbA1c の変化量 (%) —治療方針 estimand (4374 試 験) 78
図 2.7.3.3-19	68 週に HbA1c の目標値を達成した被験者の割合—in-trial 観察期間 (4374 試験) 78
図 2.7.3.3-20	糖代謝の分類—ベースラインからシフトした被験者の割合—in-trial 観察期間 (4 382 試験、2 型糖尿病を有さない被験者) 82

図 2.7.3.3-21	糖代謝の分類ーベースラインからシフトした被験者の割合ーin-trial 観察期間（4373 試験）	83
図 2.7.3.3-22	ベースラインから 68 週までの収縮期血圧の変化量ー治療方針 estimand（4373 及び 4374 試験）	88
図 2.7.3.3-23	ベースラインから 68 週までの SF-36（すべてのスコア）の変化ー治療方針 estimand（4382 試験）	107
図 2.7.3.3-24	ベースラインから 68 週までの IWQOL-Lite-CT（すべてのスコア）の変化ー治療方針 estimand（4382 試験）	107
図 2.7.3.3-25	ベースラインから 68 週までの SF-36（すべてのスコア）の変化ー治療方針 estimand（4373 及び 4374 試験）	108
図 2.7.3.3-26	ベースラインから 68 週までの IWQOL-Lite-CT（すべてのスコア）の変化ー治療方針 estimand（4373 及び 4374 試験）	109
図 2.7.3.3-27	セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響（4373 試験、4374 試験及び 4382 試験）	110
図 2.7.3.3-28	日本人集団（左）及び全集団（右）におけるベースラインからの体重変化率（変化量）の推移ー治療方針 estimand（4373、4374 及び 4382 試験）	120
図 2.7.3.3-29	日本人集団（左）及び全集団（右）におけるベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合ーin-trial 観察期間（4373、4374 及び 4382 試験）	123
図 2.7.3.5-1	0 週からの体重変化率（左）及びベースライン（20 週）からの体重変化率（右）の推移ー治療方針 estimand（4376 試験）	132
図 2.7.3.5-2	導入期間開始時（0 週）から 68 週までに体重が増加した（0%未満の体重減少率）被験者又は体重減少率の目標値を達成した被験者の割合ーin-trial 観察期間（4376 試験）	133

表目次

	ページ	
表 2.7.3.1-1	肥満症のためのセマグルチドの臨床開発プログラムに含まれる完了した臨床試験.....	13
表 2.7.3.1-2	試験対象集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）	15
表 2.7.3.1-3	体重、糖代謝及び心血管系に関連する有効性エンドポイント（4373、4374 及び 4382 試験）	18
表 2.7.3.1-4	患者報告アウトカムに関連する有効性エンドポイント（4373、4374 及び 4382 試験）	19
表 2.7.3.1-5	選択基準（4373、4374 及び 4382 試験）	20
表 2.7.3.1-6	体重関連及び血糖関連の主な除外基準（4373、4374 及び 4382 試験）	21
表 2.7.3.1-7	セマグルチド 2.4 mg までの用量漸増方法	23
表 2.7.3.1-8	検証的エンドポイント及び検定の階層	27

表 2.7.3.1-9	68 週の観測値に基づく被験者の分類	29
表 2.7.3.1-10	体重のベースラインからの変化率の評価に用いたサブグループ	32
表 2.7.3.1-11	合併症関連のエンドポイント及びサブグループ	33
表 2.7.3.1-12	一貫性の基準を満たす確率	34
表 2.7.3.2-1	主な有効性の結果－治療方針 estimand (4382 試験)	37
表 2.7.3.2-2	主な有効性の結果－治療方針 estimand (4373 試験)	39
表 2.7.3.2-3	主な有効性の結果－治療方針 estimand (4374 試験)	41
表 2.7.3.3-1	被験者の内訳 (4382 試験)	42
表 2.7.3.3-2	被験者の内訳 (4373 及び 4374 試験)	44
表 2.7.3.3-3	ベースラインの被験者背景－カテゴリーカル値 (4382 試験)	45
表 2.7.3.3-4	ベースラインの被験者背景－連続値 (4382 試験)	45
表 2.7.3.3-5	スクリーニング時の合併症 (4382 試験)	46
表 2.7.3.3-6	ベースラインの被験者背景－カテゴリーカル値 (4373 及び 4374 試験)	48
表 2.7.3.3-7	ベースラインの被験者背景－連続値 (4373 及び 4374 試験)	48
表 2.7.3.3-8	スクリーニング時の合併症－ (4373 及び 4374 試験)	49
表 2.7.3.3-9	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%)－解析結果－治療方針 estimand 及び 仮想 estimand (4382 試験)	52
表 2.7.3.3-10	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%)－解析結果－治療方針 estimand 及び 仮想 estimand (4373 及び 4374 試験)	56
表 2.7.3.3-11	ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%)－解析結果－治療方針 estimand－ JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	57
表 2.7.3.3-12	68 週における 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少の達成に関するオッズ－治 療方針 estimand (4382 試験)	60
表 2.7.3.3-13	68 週における 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少の達成に関するオッズ－治 療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)	62
表 2.7.3.3-14	68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズ－治療方針 estimand－ JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	64
表 2.7.3.3-15	ベースラインから 68 週までの BMI (kg/m ²) の変化量－解析結果－治療方針 estimand (4382 試験)	65
表 2.7.3.3-16	ベースラインから 68 週までの BMI (kg/m ²) の変化量－解析結果－治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)	67
表 2.7.3.3-17	BMI (kg/m ²)－記述統計量－in-trial 観察期間－JASSO ガイドラインに基づく部分 集団 (4373 及び 4374 試験)	68
表 2.7.3.3-18	ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長 (cm) の変化量－解析結果－治療方 針 estimand (4382 試験)	70
表 2.7.3.3-19	ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長 (cm) の変化量－解析結果－治療方 針 estimand (4373 及び 4374 試験)	72

表 2.7.3.3-20	ウエスト周囲長 (cm) –記述統計量–in-trial 観察期間–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	73
表 2.7.3.3-21	内臓脂肪面積 (CT スキャン) (cm ²) –記述統計量–in-trial 観察期間–CT スキャンを実施したサブグループ (4382 試験)	74
表 2.7.3.3-22	内臓脂肪面積 (CT スキャン) のベースラインから 68 週までの変化量–解析結果–治療方針 estimand–CT スキャンを実施したサブグループ (4382 試験)	74
表 2.7.3.3-23	ベースラインから 68 週までの HbA1c (%) の変化量–解析結果–治療方針 estimand–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4374 試験)	79
表 2.7.3.3-24	空腹時血清中インスリン - 治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)	85
表 2.7.3.3-25	空腹時血清中インスリン (mIU/mL) –記述統計量–in-trial 観察期間–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	86
表 2.7.3.3-26	ベースラインから 68 週までの収縮期血圧 (mmHg) の変化量–解析結果–治療方針 estimand (4382 試験)	87
表 2.7.3.3-27	ベースラインから 68 週までの収縮期血圧 (mmHg) の変化量–解析結果–治療方針 estimand–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	89
表 2.7.3.3-28	ベースラインから 68 週までの拡張期血圧 (mmHg) の変化量–解析結果–治療方針 estimand (4382 試験)	90
表 2.7.3.3-29	ベースラインから 68 週までの拡張期血圧 (mmHg) の変化量–解析結果–治療方針 estimand–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	91
表 2.7.3.3-30	降圧薬を使用した被験者–in-trial 観察期間 (4382 試験)	92
表 2.7.3.3-31	降圧薬を使用した被験者–in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)	93
表 2.7.3.3-32	降圧薬を投与した被験者–in-trial 観察期間–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	94
表 2.7.3.3-33	脂質 (mg/dL) –68 週におけるベースラインとの比–治療方針 estimand (4382 試験)	97
表 2.7.3.3-34	脂質 (mg/dL) –68 週におけるベースラインとの比–治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)	99
表 2.7.3.3-35	脂質 (mg/dL) –記述統計量–in-trial 観察期間–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	100
表 2.7.3.3-36	脂質低下薬を使用した被験者–in-trial 観察期間 (4382 試験)	101
表 2.7.3.3-37	脂質低下薬を使用した被験者–in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)	102
表 2.7.3.3-38	脂質低下薬を使用した被験者–in-trial 観察期間–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)	103
表 2.7.3.3-39	付録 2.7.3.6.7 に示すサブグループの一覧	111
表 2.7.3.3-40	男女別の体重変化率 (%) –解析結果–治療方針 estimand (4373、4374 及び 4382 試験)	112
表 2.7.3.3-41	ベースラインの体重 (kg) カテゴリ別の体重変化率 (%) –解析結果–治療方針 estimand (4373、4374 及び 4382 試験)	114

表 2.7.3.3-42	ベースラインの糖代謝の分類別の体重変化率 (%) – 解析結果 – 治療方針 estimand (4373 及び 4382 試験)	115
表 2.7.3.3-43	ベースラインの脂質異常症の有無別の体重変化率 (%) – 解析結果 – 治療方針 estimand (4373、4374 及び 4382 試験)	116
表 2.7.3.3-44	日本人集団の被験者の内訳 (4373、4374 及び 4382 試験)	118
表 2.7.3.3-45	日本人集団及び全集団におけるベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) – 解析結果 – 治療方針 estimand (4382 試験)	121
表 2.7.3.3-46	日本人集団及び全集団におけるベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) – 解析結果 – 治療方針 estimand (4373 試験)	121
表 2.7.3.3-47	日本人集団及び全集団におけるベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) – 解析結果 – 治療方針 estimand (4374 試験)	122
表 2.7.3.3-48	68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズ – 治療方針 estimand – 日本人集団及び全集団 (4382 試験)	124
表 2.7.3.3-49	68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズ – 治療方針 estimand – 日本人集団及び全集団 (4373 試験)	124
表 2.7.3.3-50	68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズ – 治療方針 estimand – 日本人集団及び全集団 (4374 試験)	125

略語一覧

AD	:	available but discontinued (投与中止例であるが観測値が利用可能)
AE	:	adverse event (有害事象)
ANCOVA	:	analysis of covariance (共分散分析)
AT	:	available on randomised treatment (割り付けられた治療下の観測値が利用可能)
ALT	:	alanin aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	:	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BMI	:	body mass index (体容量指数)
CI	:	confidence interval (信頼区間)
C _{max}	:	maximum concentration (最高血中濃度)
COVID-19	:	Coronavirus disease SARS-CoV-2 2019 (新型コロナウイルス感染症)
CRP	:	C-reactive protein (C-反応性タンパク)
CV	:	coefficient of variation (変動係数)
CVOT	:	cardiovascular outcomes trial (心血管アウトカム試験)
DEXA	:	dual energy X-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収測定法)
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
EOT	:	end-of-text
ETD	:	estimated treatment difference (治療間差の推定値)
ETR	:	estimated treatment ratio (治療間比の推定値)
FAS	:	full analysis set (最大の解析対象集団)
FFA	:	free fatty acid (遊離脂肪酸)
FPG	:	fasting plasma glucose (空腹時血糖値)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HbA1c	:	haemoglobin A1c
HDL	:	high-density lipoprotein (高比重リポタンパク)
ICH	:	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
IWQOL-Lite-CT	:	Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version
JASSO	:	Japan Society for the Study of Obesity (日本肥満学会)
JDS	:	Japan Diabetes Society (日本糖尿病学会)
J2R-MI	:	jump to reference multiple imputation (Jump to reference 多重補完法)
LDL	:	low-density lipoprotein (低比重リポタンパク)
LAO-OT	:	last available observation on-treatment (利用可能な最後の治療下の観測値)
MD	:	missing and discontinued (観測値が欠測かつ投与中止例)
MMRM	:	mixed model for repeated measurements (繰り返し測定に対する混合モデル)
MT	:	missing on randomised treatment (割り付けられた治療下の観測値が欠測)
NASH	:	non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪肝炎)
NN9535	:	semaglutide s.c. development programme for T2D (皮下投与用セマグルチドの開発プログラム)
OAD	:	oral antidiabetic drug (経口糖尿病薬)
OR	:	odds ratio (オッズ比)
PF	:	physical functioning (身体機能)
PK	:	pharmacokinetic (薬物動態)
RD-MI	:	retrieved dropout multiple imputation (retrieved subject を用いる多重補完法)
RI	:	renal impairment (腎機能障害)
s.c.	:	subcutaneous(ly) (皮下投与)
SD	:	standard deviation (標準偏差)
SE	:	standard error (標準誤差)
SF-36	:	Short Form-36v2 [®] Health Survey, Acute Version
SGLT2	:	sodium glucose cotransporter 2 (ナトリウム・グルコース共輸送体 2)

SI	:	single imputation (単一補完法)
STEP 1	:	NN9536-4373
STEP 2	:	NN9536-4374
STEP 3	:	NN9536-4375
STEP 4	:	NN9536-4376
STEP 6	:	NN9536-4382
T2D	:	type 2 diabetes (2型糖尿病)
TP-MI	:	tipping point multiple imputation (Tipping-point 多重補完法)
VFA	:	visceral fat area (内臓脂肪面積)
VLDL	:	very-low-density lipoprotein (超低比重リポタンパク)

臨床試験の表記：

肥満症のための皮下投与用セマグルチドの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN9536 と 4桁の固有の番号（例：NN9536-4373）にて特定する。本概要では、臨床試験は 4桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」と表記する。図表では第 3 相試験プログラムの 5 試験を STEP 1~4 及び STEP 6 と表記する場合がある。他の皮下投与用セマグルチドの開発プログラムの臨床試験は、プロジェクト番号と 4桁の固有の番号（例：NN9535-3744）で表記する。

特記する場合を除き、「セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与」は「セマグルチド 2.4 mg」と表記する。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 適応症及び開発の背景

セマグルチド（遺伝子組換え）（以下、セマグルチド）はグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログであり、GLP-1 受容体作動薬に分類される。ヒト GLP-1 との相同性が 94%であり、半減期が長く週 1 回投与に適している¹。

セマグルチドの週 1 回皮下投与（最高用量 1.0 mg）は、オゼンピックの販売名で、2 型糖尿病の治療薬として世界各国で承認を取得しているほか、米国及びロシアでは、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者の心血管系リスク低減の適応でも承認を取得している。経口投与用のセマグルチドは、2 型糖尿病の治療薬として米国、カナダ、欧州及び日本で承認を取得している（販売名：リベルサス）。さらに、1 日 1 回投与の GLP-1 アナログであるリラグルチドは、日本以外の世界各国で体重管理を適応として承認を取得している（販売名：Saxenda）。したがって、2 型糖尿病の治療薬としてのセマグルチドの使用及び体重管理薬としての GLP-1 アナログであるリラグルチドの使用から、多くの臨床経験が得られている。

本概要には、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としての肥満症治療のための、セマグルチド 2.4 mg の体重減少及び合併症の改善を含めた有効性に関するデータを提示する。

2.7.3.1.2 臨床開発プログラムに含まれる試験の概要

肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg のグローバル臨床開発プログラムは、計 9 つの完了した試験から構成される：5 つの第 3 相試験（1 つの東アジア試験、2 つの国際共同試験及び 2 つの海外試験）、1 つの海外第 2 相用量設定試験及び 3 つの臨床薬理試験（表 2.7.3.1-1）。これらの試験のうち、3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）に日本人被験者が組み入れられた。

表 2.7.3.1-1 肥満症のためのセマグルチドの臨床開発プログラムに含まれる完了した臨床試験

試験番号	被験者数	概要
第3相試験		
4373 試験 (STEP 1) 国際共同試験	N=1961 (JP: N=100)	成人の過体重又は肥満被験者を対象とした、生活習慣への介入に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg (週 1 回皮下投与) の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、68 週間、無作為割り付け、二重盲検試験
4374 試験 (STEP 2) 国際共同試験	N=1210 (JP: N=125)	成人の 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を対象とした、生活習慣への介入に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg (週 1 回皮下投与) の有効性及び安全性をプラセボ及びセマグルチド 1.0 mg (週 1 回皮下投与) と比較検討する、68 週間、無作為割り付け、二重盲検試験
4375 試験 (STEP 3) 海外試験	N=611	成人の過体重又は肥満被験者を対象とした、集中的行動療法の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg (週 1 回皮下投与) の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、68 週間、無作為割り付け、二重盲検試験
4376 試験 (STEP 4) 海外試験	N=902	導入期間である最初の 20 週間で目標とする維持用量 (セマグルチド 2.4 mg) に到達した、成人の過体重又は肥満被験者を対象として、セマグルチド 2.4 mg (週 1 回皮下投与) の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、68 週間、無作為割り付け、二重盲検試験
4382 試験 (STEP 6) 東アジア試験	N=401 (JP: N=360)	成人の 2 型糖尿病を有する又は有さない過体重又は肥満被験者を対象とした、生活習慣への介入に対する補助療法としてのセマグルチド 1.7 mg 及び 2.4 mg (週 1 回皮下投与) の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する、68 週間、無作為割り付け、二重盲検試験
第2相試験		
4153 試験 海外用量設定試験	N=957	成人の肥満被験者を対象とした、セマグルチド 1 日 1 回投与 (2 つの用量漸増を用いた 0.05 mg/日 ~ 0.4 mg/日) の安全性及び有効性をプラセボ及び実薬 (リラグチド 3.0 mg) と比較検討する、52 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、16 群並行群間比較試験
臨床薬理試験		
4455 試験 薬力学的作用	N=72	成人の肥満被験者を対象とした、胃内容排出に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の影響を検討する、21 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験
4590 試験 1.0 mg 及び 2.4 mg に対応する製剤の生物学的同等性	N=68	成人の過体重又は肥満被験者を対象とした、単回使用のペン型注入器 (DV3396) の製剤 (セマグルチド処方 D) と PDS290 ペン型注入器の製剤 (セマグルチド処方 B) の生物学的同等性を評価する、21 週間、無作為割り付け、非盲検試験
NN9535-4588 試験 ^a 0.25 mg に対応する製剤の生物学的同等性	N=68	成人の過体重又は肥満被験者を対象とした、単回使用のペン型注入器 (DV3396) の製剤 (セマグルチド処方 D) と PDS290 ペン型注入器の製剤 (セマグルチド処方 B) の生物学的同等性を評価する、7 週間、無作為割り付け、非盲検試験

^a: NN9535-4588 試験 (オゼンピック皮下注の開発プログラムで実施) は、0.25 mg 及び 1.0 mg に対する製剤について生物学的同等性を評価したが、肥満症の開発プログラムにおいては、0.25 mg のための製剤に関する結果のみ関連する。本試験の対照薬はオゼンピック皮下注の 1.34 mg/mL 濃度製剤である。

N: 無作為割り付け被験者数。JP (N) は日本人被験者数。

さらに、日本での承認申請のためのデータパッケージには、セマグルチド皮下投与の他の開発プログラムで実施された以下の試験を含めている。データパッケージの詳細は、Module 2.5.1 に示す。

- 2 型糖尿病のためのセマグルチド (週 1 回皮下投与) 開発プログラムに含まれる臨床薬理試験: 5 試験
- 2 型糖尿病のためのセマグルチド (週 1 回皮下投与) 開発プログラムに含まれる心血管アウトカム試験 (CVOT): 1 試験 (NN9535-3744 試験)
- 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) のためのセマグルチド (皮下投与) の開発プログラムに含まれる第 2 相試験: 1 試験 (NN9931-4296 試験)

有効性の評価に用いた臨床試験

5つの68週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照の第3相試験では、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加（4373、4374、4376及び4382試験）又は集中的行動療法（4375試験）に対する補助療法としての肥満症治療のためのセマグルチド2.4 mgの有効性及び安全性を評価した（表2.7.3.1-1）。

東アジア試験（4382試験）は日本及び韓国で実施し、体容量指数（BMI）が27.0 kg/m²以上かつ2つ以上の肥満に関連する合併症を有する被験者又はBMIが35.0 kg/m²以上かつ1つ以上の肥満に関連する合併症を有する被験者を組み入れた〔日本肥満学会（JASSO）発行の肥満症診療ガイドライン（以降、JASSOガイドライン）に準ずる〕²。4382試験では、2型糖尿病を有する被験者及び有さない被験者のいずれも組み入れた。

4つの国際共同又は海外の第3相試験（4373、4374、4375及び4376試験）にはいずれも、肥満（BMIが30 kg/m²以上）又は過体重（BMIが27 kg/m²以上30 kg/m²未満）かつ1つ以上の肥満に関連する合併症を有する被験者を組み入れた（国際的なガイドラインに準ずる）^{3,4}。なお、4374試験に組み入れられた被験者は2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者であった。

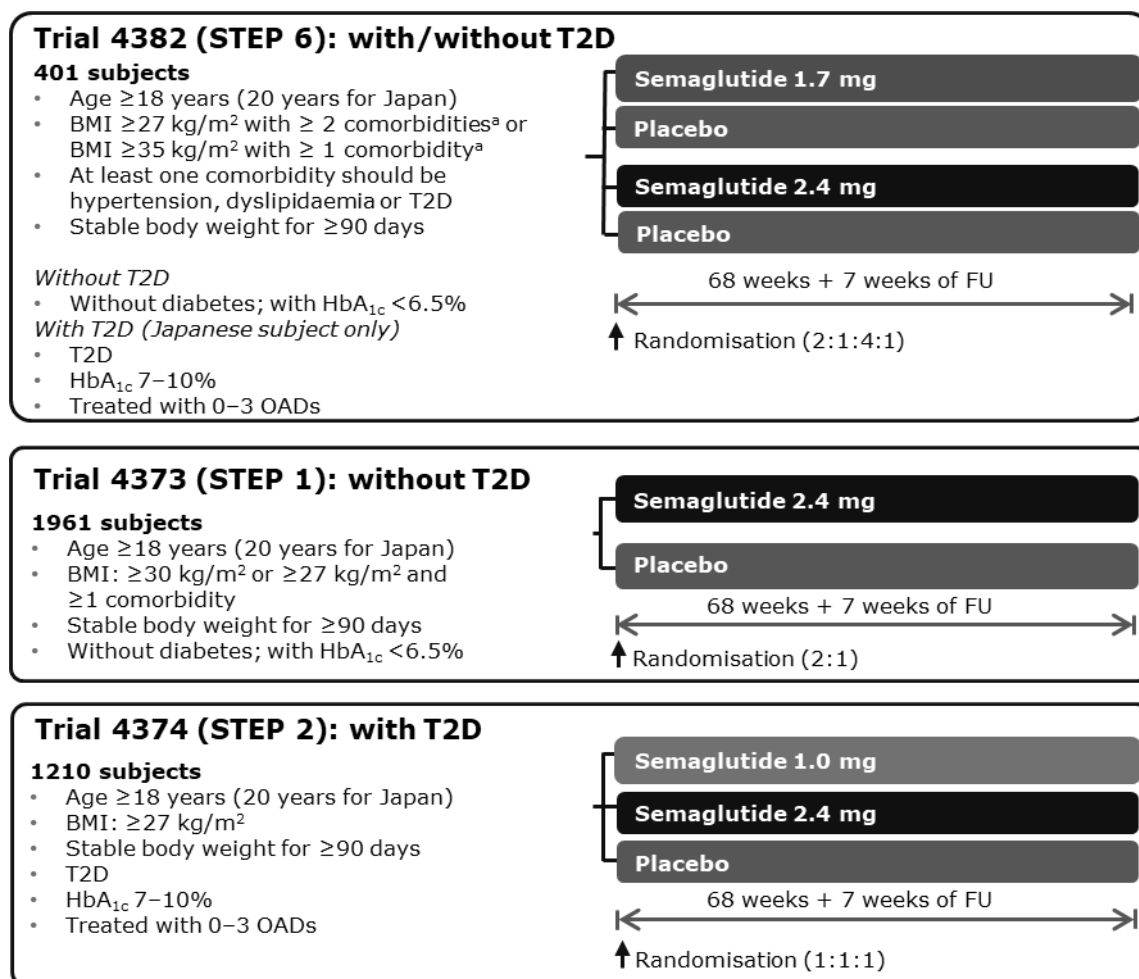
4373、4374、4376及び4382試験では、標準的な生活習慣改善を並行して実施した。4375試験では、集中的行動療法（試験開始後8週間の低カロリー食を含む）を並行して実施したセマグルチド2.4 mgの治療効果を評価した。

5試験はいずれも、投与期間が68週間で、投与終了後に7週間の事後調査期間を設けた。4373、4374、4375、4376及び4382試験では、68週間の投与期間のうち、最初の16週間に2.4 mgに到達するまで用量を漸増した後、維持用量である2.4 mgを52週間投与した。4382試験のセマグルチド1.7 mg群では、12週間の用量漸増期間の後、1.7 mgを56週間投与した。4374試験のセマグルチド1.0 mg群では、8週間の用量漸増期間の後、1.0 mgを60週間投与した。

4373試験では、主要期間終了後に治験薬投与を行わず、体系的な生活習慣への介入を実施しない45週間の延長期間を設け、主要期間に参加した一部の被験者において、セマグルチド投与終了後の身体計測値及び心血管代謝リスク因子の変化を探索的に検討中である（2021年4月20日時点）。

本概要では、主に日本人被験者が組み入れられた第3相試験（4373、4374及び4382試験、[図2.7.3.1-1](#)）の有効性データを、各試験の治験総括報告書の解釈及び要約に基づき試験別に提示する。日本人における肥満症に対するセマグルチドの有効性は、主に東アジア試験（4382試験）に基づき評価する。2つの国際共同試験（4373及び4374試験）の試験対象集団は米国／欧州のガイドラインに従って設定されており、4382試験の対象集団より広範な被験者集団となっている。このため、これらの試験ではJASSOガイドラインに基づく目標とする効能又は効果に合致した集団（定義は[表2.7.3.1-2](#)に示す。以下、JASSOガイドラインに基づく部分集団）におけるサブグループ解析を事前に計画し、実施した。本概要では、2つの国際共同試験のJASSOガイドラインに基づく部分集団のデータも合わせて提示する。

図 2.7.3.1-1 第 3 相試験のデザインの概要 (4382、4373 及び 4374 試験)



FU: follow-up; OAD: oral antidiabetic drug; T2D: type 2 diabetes

a: Comorbidities according to the JASSO guideline: (1) Impaired glucose tolerance, (2) Dyslipidaemia, (3) Hypertension, (4) Hyperuricemia /Gout, (5) Coronary artery disease, (6) Cerebral infarction, (7) Non-alcoholic fatty liver disease, (8) Menstrual disorder/infertility, (9) Obstructive sleep apnoea syndrome /obesity-hypoventilation syndrome, (10) Locomotory disease or (11) Obesity-related kidney disease.

表 2.7.3.1-2 試験対象集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

	試験対象集団	JASSO ガイドラインに基づく部分集団
4373 試験	BMI が 30 kg/m ² 以上、又は 27 kg/m ² 以上かつ 1 つ以上の肥満に関連する合併症 (治療の有無を問わない) を有する被験者 合併症は「高血圧」、「脂質異常症」、「閉塞性睡眠時無呼吸」又は「心血管系疾患」	<ul style="list-style-type: none"> BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する合併症* (このうち 1 つは「高血圧」又は「脂質異常症」のいずれか) を有する被験者 BMI が 35 kg/m² 以上であり、「高血圧」又は「脂質異常症」を有する被験者
4374 試験	BMI が 27 kg/m ² 以上かつ 2 型糖尿病を有する被験者	<ul style="list-style-type: none"> BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する合併症* (このうち 1 つは「2 型糖尿病」) を有する被験者 BMI が 35 kg/m² 以上であり、「2 型糖尿病」を有する被験者

*JASSO ガイドラインに記載されている肥満症の診断基準に必須な健康障害は以下のとおり: (1) 耐糖能障害 (2) 脂質異常症 (3) 高血圧 (4) 高尿酸血症・痛風 (5) 冠動脈疾患 (6) 脳梗塞 (7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (8) 月経異常・不妊 (9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 (10) 運動器疾患 (11) 肥満関連腎臓病

4373、4374 及び 4382 試験は国際共同試験として実施した。試験の全体集団（以降、全集団）の結果を日本人集団に適切に外挿するため、「国際共同治験に関する基本的考え方について」⁵及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 ガイドライン⁶に基づき、日本人集団と全集団との間の有効性及び安全性の結果の一貫性を各試験内で検討した。詳細は [2.7.3.1.5.9](#) 項及びこの評価の有効性に関する結果は [2.7.3.3.9](#) 項に示す。

1 つの海外第 3 相試験（4376 試験）では、維持用量（2.4 mg）到達後にセマグルチドの投与を中止又は継続したときの効果を評価した。すべての被験者に対し、20 週間の導入期間（16 週間の用量漸増期間を含む）にセマグルチドを投与後、被験者をセマグルチド 2.4 mg の継続投与群又はプラセボへの切り替え群に無作為に割り付けた。当該海外試験の結果は、効果の持続性を評価する目的で提示する（[2.7.3.5](#) 項）。

また、2 型糖尿病のセマグルチド（週 1 回投与）開発プログラムに含まれる CVOT（NN9535-3744 試験）ならびに NASH のセマグルチド（週 1 回投与）開発プログラムに含まれる第 2 相試験（NN9931-4296 試験）は、肥満症に関連する合併症に対するセマグルチドの効果についての参考情報と考えられることから、必要に応じて本概要に提示する。

臨床試験に対する COVID-19 の影響

COVID-19 の世界的なパンデミック及び疫学的制限措置による、試験実施に対する重大な影響はなく、試験結果に対する影響もないと判断された。詳細は各試験の治験総括報告書に記載する〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3、4374 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3、4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 7.3〕。

2.7.3.1.3 目的、estimand 及びエンドポイント

目的

3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）の主要目的は、過体重又は肥満被験者を対象として、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較することであった。

3 つの第 3 相試験の主な副次的目的は、過体重又は肥満被験者を対象として、体重に関連するその他のファクター、心血管系リスク因子（脂質、血圧など）、糖代謝及び臨床アウトカム評価（患者報告アウトカムなど）に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較することであった。4374 試験の副次的目的には、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与とセマグルチド 1.0 mg 週 1 回皮下投与との間（体重に関連するファクター）及びセマグルチド 1.0 mg 週 1 回皮下投与とプラセボとの間（血糖コントロール）での効果の比較が含まれた。4382 試験の副次的目的には、セマグルチド 1.7 mg 週 1 回皮下投与とプラセボとの間での、体重、体重に関連するその他のファクター、心血管系リスク因子、糖代謝及び臨床アウトカム評価における効果の比較が含まれた。

Estimand

事前に規定した以下の 2 つの 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。

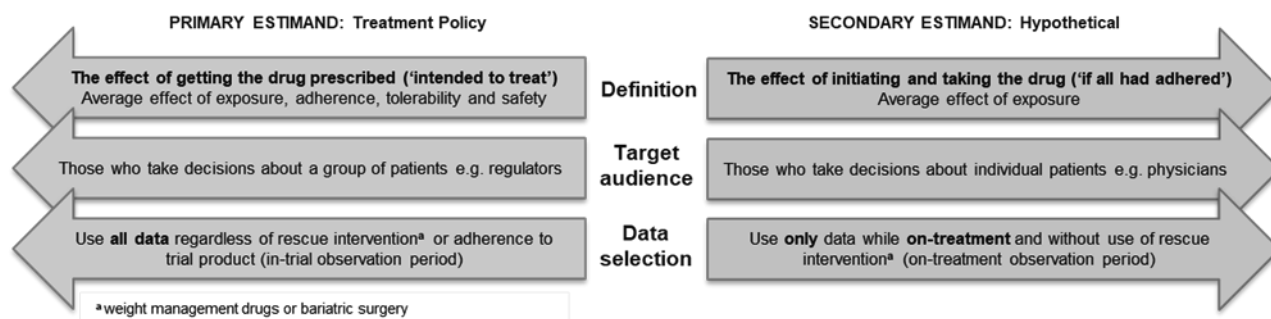
- 治療方針（主要）estimand
- 仮想（副次的）estimand

「治療方針」及び「仮想」という用語は、ICH E9 補遺（案）の用語に基づくものである⁷。2つの estimand は、セマグルチド 2.4 mg の治療効果について、2つの異なる側面から試験目的を検討するために規定した。

3つの第3相試験（4373、4374 及び 4382 試験）では、治療方針 estimand を治験実施計画書において主要 estimand と定義した。セマグルチド 2.4 mg の臨床的有効性は、2つの estimand に基づき評価し、治験総括報告書には2つの estimand を用いて評価したすべてのエンドポイントの結果を記載した。本概要には、体重に関するエンドポイントについては2つの estimand の結果、及び残りのエンドポイントについては治療方針 estimand のみの結果を含める。

主要 estimand 及び副次的 estimand の概要を図 2.7.3.1-2 に示す。

図 2.7.3.1-2 主要 estimand 及び副次的 estimand の概要



治療方針 estimand

治療方針 estimand を用いて、治験薬（セマグルチド又はプラセボ）投与に無作為割り付けされた被験者における治療効果の平均を評価した。この estimand では、すべての無作為割り付けされた被験者において、治療へのアドヒアランス及び他の抗肥満治療（体重管理薬又は減量外科手術）の開始に関わらず、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドのプラセボに対する 68 週後の治療効果の平均を定量化した。治療方針 estimand は、3つの第3相試験（4373、4374 及び 4382 試験）の主要 estimand であった。検証的エンドポイントの解析については、治療方針 estimand を用いた解析でのみ多重性を制御した。優越性の主張は、すべて治療方針 estimand からの結論に基づくものとした。

仮想 estimand

仮想 estimand を用いて、他の抗肥満治療（体重管理薬又は減量外科手術）が開始されることなく、治験薬（セマグルチド又はプラセボ）が実際に投与されたときの治療効果の平均を評価した。この estimand では、すべての無作為割り付けされた被験者において、他の抗肥満治療を開始することなく、計画された治験期間を通して無作為割り付けされた治療を継続した場合の、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドのプラセボに対する 68 週後の治療効果の平均を定量化した。すべての無作為割り付けされた被験者において、治験薬の初回投与から投与終了、無作為割り付けされた治療の初回中止又は他の抗肥満治療の開始までに収集されたデータを用いた。

エンドポイント

3つの第3相試験で用いた有効性に関連するエンドポイント〔肥満に関連する合併症（高血圧、脂質異常症及び2型糖尿病）を含む〕の概要を表2.7.3.1-3及び表2.7.3.1-4に示す。検証的エンドポイントの検定の階層は表2.7.3.1-8に提示する。有効性評価はすべて、2.7.3.1.5.2項に定義する最大の解析対象集団（FAS）の被験者のデータに基づき実施した。

表 2.7.3.1-3 体重、糖代謝及び心血管系に関連する有効性エンドポイント（4373、4374 及び 4382 試験）

	Trial 4373		Trial 4374		Trial 4382	
	Without T2D		With T2D		With T2D /without T2D	
	Sema 2.4 mg vs placebo	Sema 2.4 mg vs placebo	Sema 2.4 mg vs Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg vs placebo	Sema 1.7 mg vs placebo
Body weight-related endpoints						
Change from baseline to week 68 in:						
Body weight (%)	P	P	C		P	P
Body weight (kg)	S	S	S		S	S
Waist circumference (cm)	C	C	S		C ^c , S ^c	C ^c , S ^c
Body-mass index (kg/m ²)	S	S	S		S	S
Soluble leptin receptor (ng/mL)	S					
Leptin (ng/mL)	S					
Body composition (DEXA)	S					
Visceral fat area (% cm ²) measured by CT scan ^a					S	S
Subjects who achieve at week 68 (y/n):						
≥5% body weight reduction from week 0	P	P	S		P	P
≥10% body weight reduction from week 0	C	C	S		C	C
≥15% body weight reduction from week 0	C	C	S		C	C
≥20% body weight reduction from week 0	S	S	S		S	S
Glucose metabolism-related endpoints						
Change from baseline to week 68 in:						
HbA _{1c} (% and mmol/mol)	S	C	S ^b		S	S
FPG (mmol/L and mg/dL)	S	S	S		S	S
Fasting serum insulin (pmol/L and mIU/mL)	S	S	S		S	S
Subjects who achieve at week 68 (y/n):						
HbA _{1c} < 7.0%		S	S		S ^d	S ^d
HbA _{1c} ≤ 6.5%		S	S		S ^d	S ^d
Body weight reduction ≥10% and HbA _{1c} <7.0%		S	S			
Body weight reduction ≥15% and HbA _{1c} <7.0%		S	S			
Cardiovascular-related endpoints						
Change from baseline to week 68 in:						
Systolic blood pressure (mmHg)	C	C	S		S	S
Diastolic blood pressure (mmHg)	S	S	S		S	S
Lipids (mmol/L and mg/dL)	S	S	S		S	S
C-reactive protein (CRP) (mg/L)	S	S	S		S	S
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity (AU/mL)	S	S	S		S	S

a. in a subset of the Japanese trial population, b. this supportive secondary endpoint was also applied for comparison with sema 1.0 mg vs placebo. c. two measurements: 1) measured midway between the lower rib margin and the iliac crest (confirmatory secondary endpoint), 2) measured according to the JASSO guideline (supportive secondary endpoint). d. T2D subjects only

P: primary/co-primary endpoint; C: confirmatory secondary endpoint; S: supportive secondary endpoint, T2D: type 2 diabetes

表 2.7.3.1-4 患者報告アウトカムに関連する有効性エンドポイント (4373、4374 及び 4382 試験)

	Trial 4373	Trial 4374		Trial 4382	
	Without T2D	With T2D		With T2D /without T2D	
		Sema 2.4 mg vs placebo	Sema 2.4 mg vs Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg vs placebo	Sema 1.7 mg vs placebo
Patient-reported outcomes					
Change from baseline to week 68 in:					
SF-36 scores:					
Physical functioning	C	C	S	S	S
Other SF-36 scores ^a	S	S	S	S	S
IWQOL-Lite-CT:					
Physical function domain (5-items) score	C	C	S	S	S
Other IWQOL-Lite-CT scores ^b	S	S	S	S	S
Subjects who achieve at week 68 (y/n):					
Responder definition value for SF-36 physical functioning score	S	S	S	S	S
Responder definition value for IWQOL-Lite-CT physical function domain (5-items) score	S	S	S	S	S

a. Other SF-36 scores: Role-physical, Bodily pain, General health, Vitality, Social functioning, Role-emotional, Mental health, Physical component summary, Mental component summary; b. Other IWQOL-Lite-CT scores: Physical score, Psychosocial score and Total score

C: Confirmatory secondary endpoint; S: supportive secondary endpoint, T2D: type 2 diabetes

プライマリーエンドポイントは3つの第3相試験で同じであり、ベースラインから68週までの体重変化率 (%) 及び68週に5%以上の体重減少を達成した被験者 (はい/いいえ) であった。

検証的セカンダリーエンドポイントに関連する多重性を考慮した検定手順を2.7.3.1.5.3項に示す。

本概要では、すべての有効性エンドポイントの評価に治療方針 estimand を用い、主要目的を評価するエンドポイントの評価には仮想 estimand も用いた。治療方針 estimand に関するプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定では多重性を制御した。計画した統計手法の詳細を2.7.3.1.5項に示す。

肥満症治療薬の開発にあたっては、その体重減少効果だけでなく、肥満症に関連した合併症の改善を含めた総合的な評価が必要である。本概要では、目標とする効能又は効果に含めた肥満症に関連する合併症である「高血圧」、「脂質異常症」及び「2型糖尿病」の改善についても焦点を当てて評価するため、以下の項を設けた：糖代謝に対する有効性の結果—肥満に関連する合併症である2型糖尿病の改善 (2.7.3.3.3項)、血圧に対する有効性の結果—肥満に関連する合併症である高血圧の改善 (2.7.3.3.4項)、脂質に対する有効性の結果—肥満に関連する合併症である脂質異常症の改善 (2.7.3.3.5項)。なお、血圧及び脂質以外の心血管系関連のエンドポイントの結果は2.7.3.3.6項に要約する。

2.7.3.1.4 試験デザイン及び試験方法の概要

2.7.3.1.4.1 試験対象被験者

2.7.3.1.4.1.1 適格性基準

選択基準

第3相試験プログラムには、治療対象となる患者集団を代表する被験者を組み入れた。4382試験の試験対象集団はJASSOガイドラインに基づき設定した。4373及び4374試験の試験対象集団は、国際的なガイドラインに従って設定されており、4382試験の対象集団より広範な被験者集団となっている。4382試験には、2型糖尿病を有さない被験者及び有する被験者の両方が組み入れられ、2型糖尿病を有する被験者は日本人のみであった。4374試験では、すべての被験者が2型糖尿病を有しており、4373試験では、糖尿病患者は組み入れなかった。いずれの試験についても、臨床的に治療が適切と考えられる成人被験者を幅広く組み入れ、かつ体重減少のための食事療法を試みても適切に管理できなかった経験を経験を1回以上有する被験者を確実に組み入れるよう、選択基準を設定した（表2.7.3.1-5）。

表 2.7.3.1-5 選択基準（4373、4374 及び 4382 試験）

選択基準	4373 試験	4374 試験	4382 試験
試験に関連する何らかの手順を実施する前に同意が得られている被験者	x	x	x
性別不問、年齢：同意取得時点で18歳以上 ^a	x	x	x
体重減少のための食事療法を試みても適切に管理できなかった経験を経験を1回以上有する被験者（被験者自身の報告に基づく）	x	x	x
BMIが27.0 kg/m ² 以上かつ2つ以上の肥満に関連する合併症（治療の有無を問わない）を有する被験者又はBMIが35.0 kg/m ² 以上かつ1つ以上の肥満に関連する合併症（治療の有無を問わない）を有する被験者（JASSOガイドラインに準ずる）。少なくとも1つの合併症は、高血圧又は脂質異常症（日本のみ：又は2型糖尿病）であること。			x
BMIが30.0 kg/m ² 以上、又は27.0 kg/m ² 以上かつ1つ以上の以下の肥満に関連する合併症（治療の有無を問わない）を有する被験者：高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸又は心血管系疾患	x		
BMIが27.0 kg/m ² 以上の被験者		x	
スクリーニングの180日以上前に2型糖尿病と診断されている被験者		x	x ^c
食事療法及び運動療法のみ、もしくは各国の添付文書に従ってメトホルミン、スルホニルウレア薬、ナトリウム・グルコース共役輸送体-2（SGLT2）阻害薬又はグリタゾンを用いた単剤療法又は3剤までの経口糖尿病薬（メトホルミン、スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬又はグリタゾン）による安定した治療を受けている被験者		x	x ^c
HbA1cが7~10%（53~86 mmol/mol）である被験者		x	x ^c

選択基準を満たした被験者を無作為割り付け適格例とした。

a: 日本人については、同意取得時点で20歳以上

b: JASSOガイドラインに記載されている肥満症の診断基準に必須な健康障害は以下のとおり：（1）耐糖能障害（2型糖尿病、耐糖能異常など）（2）脂質異常症、（3）高血圧（4）高尿酸血症・痛風（5）冠動脈疾患（6）脳梗塞（7）非アルコール性脂肪性肝疾患（8）月経異常・不妊（9）閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群（10）運動器疾患（11）肥満関連腎臓病である。

c: 2型糖尿病を有する被験者のみに該当

除外基準

多くの除外基準は3つの第3相試験間で同じであり、GLP-1受容体作動薬の肥満症に対する試験で一般に使用されている除外基準を使用した。4373及び4382試験（2型糖尿病を有さない被験者のみ）の一部の除外基準は、糖尿病患者の除外に関連するものであった。また、試験開始前の体重が安定していた被験者を確実に組み入れるための除外基準を設けた。体重及び血糖コントロールに関連する主な除外基準を表2.7.3.1-6に要約する。

被験者の安全性に悪影響を及ぼしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があるると判断される状態の被験者を組み入れないための除外基準を設けた。すべての除外基準の一覧は、各治験総括報告書に示す〔4373試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2、4374試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2及び4382試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.2〕。

表 2.7.3.1-6 体重関連及び血糖関連の主な除外基準（4373、4374 及び 4382 試験）

	4373 試験	4374 試験	4382 試験
体重関連			
スクリーニング前 90 日以内に 5 kg (11 lbs) 超の体重変動があった被験者（診療録の記録の有無を問わず、被験者自身の報告に基づく）	x	x	x
スクリーニング前 90 日以内に肥満を適応症とする何らかの薬剤による治療を受けた被験者	x	x	x
肥満外科治療又は体重減少を目的とした医療機器による治療を過去に受けた、又は治験期間中に実施が予定されている被験者。ただし、以下は可とする： （1）脂肪吸引術又は腹壁形成術をスクリーニングの1年以上前に実施した被験者（2）胃バンディング術を実施し、スクリーニングの1年以上前にバンドを除去した被験者（3）胃内バルーン留置術を実施し、スクリーニングの1年以上前にバルーンを除去した被験者（4）十二指腸-空腸スリーブバイパス術を実施し、スクリーニングの1年以上前にスリーブを除去した被験者	x	x	x
コントロール不良な甲状腺疾患を有する被験者：スクリーニング時の甲状腺刺激ホルモンが 6.0 mIU/L 超又は 0.4 mIU/L 未満（中央検査機関の結果に基づく）と定義する	x	x	x
血糖又は糖尿病関連			
スクリーニング時の HbA1c が 6.5% (48 mmol/mol) 以上（中央検査機関の結果に基づく）の被験者	x		x ^a
1型又は2型糖尿病の既往歴のある被験者	x		x ^a
スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬による治療を受けた被験者	x		x ^a
スクリーニング前 90 日以内に選択基準に記載されている薬剤以外の糖尿病を適応症とする何らかの薬剤による治療を受けた被験者		x	x ^b
スクリーニング前 180 日以内に GLP-1 受容体作動薬による治療を受けた被験者	x	x	x
腎機能障害を有する被験者：推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m ² 未満（SGLT2 阻害薬で治療中の被験者は 60 mL/min/1.73 m ² 未満）		x	x ^b
腎機能障害を有する被験者：eGFR が 15 mL/min/1.73 m ² 未満	x		x

a: 2型糖尿病を有さない被験者のみに該当

b: 2型糖尿病を有する被験者のみに該当

2.7.3.1.4.1.2 無作為割り付け基準

4373、4374 及び 4382 試験では、以下の 4 つの無作為割り付け基準すべてに該当する被験者を、無作為割り付け適格例とした。

- スクリーニングから無作為割り付けまでの間に、食事日誌に 1 日 1 回以上の記入をした被験者。ただし、2 日までの未記入は許容される。
- 無作為割り付け時の Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) のスコアが 15 点未満の被験者
- スクリーニングから無作為割り付けまでの間に自殺行為がない被験者
- スクリーニングから無作為割り付けまでの間にコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の 4 型又は 5 型に相当する自殺念慮のない被験者

2.7.3.1.4.2 無作為割り付け、層別化及び盲検化

3 つの第 3 相試験はすべて、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同の臨床試験であった。4382 試験は 4 群からなる二重盲検 (各用量内で実薬とプラセボは盲検化されているが、用量は非盲検) 試験であり、被験者を 4 : 1 : 2 : 1 の比率 (セマグルチド 2.4 mg : プラセボ : セマグルチド 1.7 mg : プラセボ) で無作為に割り付けた。4373 試験は 2 群からなる二重盲検試験であり、被験者を 2 : 1 の比率 (セマグルチド 2.4 mg : プラセボ) で無作為に割り付けた。4374 試験は 3 群、二重盲検、ダブルダミー試験であり、被験者を 1 : 1 : 1 の比率 (セマグルチド 2.4 mg : セマグルチド 1.0 mg : プラセボ) で無作為に割り付けた (図 2.7.3.1-1)。

4382 試験では、スクリーニング時における 2 型糖尿病の診断の有無及び内臓脂肪面積 (VFA) 測定のための CT スキャン実施予定の有無による層別割り付けを行った [4382 試験 (Module 5.3.5.1) Appendix 16.1.1、Section 7.3]。無作為割り付けされた日本人被験者のうち、選択された治験実施医療機関の最大 180 例が無作為割り付け時及び投与終了時に CT スキャンを受ける計画とした。さらに、無作為割り付けされた日本人被験者のうち、最大 100 例がスクリーニング時に合併症として 2 型糖尿病を有する被験者とする計画であった。

4374 試験では、糖尿病の基礎治療及びスクリーニング時の HbA1c 値による層別割り付けを行った [4374 試験 (Module 5.3.5.1) Appendix 16.1.1、Section 7.3]。さらに、無作為割り付けされた被験者のうち、スルホニルウレア薬で治療中の被験者の割合は最大 30%に制限した。

2.7.3.1.4.3 投与及び用量漸増

注入器及び製剤に関する情報は、Module 2.7.1.1 に記載する。

胃腸障害の有害事象は、GLP-1 受容体作動薬の投与時に最も高頻度に報告される副作用である^{8,9,10,11,12,13,14}。第 3 相試験では、胃腸障害の有害事象のリスクを軽減するため、表 2.7.3.1-7 に示すように、最初に 16 週間の用量漸増期間を設け、2.4 mg に到達するまで段階的に用量を漸増した。4382 試験のセマグルチド 1.7 mg 群では、12 週間の用量漸増期間を設けた後、1.7 mg を 56 週間投与した。4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群では、8 週間の用量漸増期間を設けた後、1.0 mg を 60 週間投与した。詳細は治験総括報告書に提示する [4382 試験 (Module 5.3.5.1) Table 9-3、4374 試験 (Module 5.3.5.1) Table 9-3]。

表 2.7.3.1-7 セマグルチド 2.4 mg までの用量漸増方法

Trial product name	Dose	Volume	Duration
Dose escalation			
Semaglutide 1.0 mg/mL or placebo	0.25 mg	0.25 mL	4 weeks
Semaglutide 1.0 mg/mL or placebo	0.5 mg	0.50 mL	4 weeks
Semaglutide 3.0 mg/mL or placebo	1.0 mg	0.34 mL	4 weeks
Semaglutide 3.0 mg/mL or placebo	1.7 mg	0.57 mL	4 weeks
Maintenance period			
Semaglutide 3.0 mg/mL or placebo	2.4 mg	0.80 mL	52 weeks

すべての被験者は目標用量であるセマグルチド 2.4 mg（又は 1.0 mg/1.7 mg）週 1 回又は相当する液量のプラセボの投与を目指すこととした。2.4 mg に忍容性を示さなかった被験者は、より低い用量で投与を継続することができた。4382 試験では、1.7 mg に忍容性を示さなかった被験者は、さらに低い用量で投与を継続することができた。ただし、そうしなければ被験者が治験薬投与を中止しなければならない場合で、かつ治験薬投与の継続が安全性上問題ないと治験責任医師が判断した場合にのみ、この措置が許容された。この場合でも、治験責任医師の判断で、推奨される目標用量 2.4 mg（4382 試験では又は 1.7 mg）への再増量を少なくとも 1 回は試みることを推奨された。

2.7.3.1.4.4 投与忘れ及び治験薬投与の中止

投与忘れ

治験薬投与を 1 回忘れた場合、次回投与までの期間が 48 時間以上であれば、気づいた時点で直ちに投与することとした。次回投与までの期間が 48 時間未満であれば、次の投与予定日まで投与しないこととした。

治験薬投与を 2 回以上連続で忘れた場合、治験責任医師が安全と判断し、被験者が治験薬投与の中止基準のいずれにも該当しなければ、当該被験者の投与再開を推奨することとした。状況が許す限り、できるだけ早期に治験薬投与を再開することとした。治験薬投与を再開する際の開始用量は治験責任医師が判断した。

治験薬投与の一時的中断

治験薬と関連しない一時的な安全性上の懸念により治験薬投与が中断され、かつ再開が許容された際には、投与忘れの場合の指示に従うこととした（上記参照）。同様に、治験薬投与を自らの意思で中断した被験者についても、投与忘れの場合の指示に従って、治験薬投与を再開することが推奨された。

治験薬投与の中止

治験実施計画書で定義された安全性に関連する中止基準のいずれかに該当した場合、治験薬投与を中止することとした〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1、Section 8.1、4374 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1、Section 8.1、4382 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1、Section 8.1〕。

治験薬投与を中止した被験者は、データ収集及び管理栄養士又は同等の資格を有する医療従事者による食事及び身体活動量の増加に関するカウンセリングを継続するため、予定された来院及び評価を継続することとした。少なくとも、有効性のプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、最終のデータ収集を行う「投与終了」来院、ならびに「試験終了」来院を可能な限り実施することとした。

2.7.3.1.4.5 試験の中止

被験者は、いつでも自由意思により、同意を撤回できた。同意を撤回した被験者が「投与終了」来院に同意した場合、同意撤回時に「投与終了」来院で予定されていた評価を実施することとした。

2.7.3.1.5 統計手法

2.7.3.1.5.1 データ取り扱いの規則

データの完全性を保証するため、来院の実施及びデータの収集に関して、治験実施中に生じる規定外の状況に対する取り扱いを事前に規定した。これらの規則は、少数で単純、かつ透明性のあるものとするとともに、データへの影響を最小限にとどめるよう設定した。

解析におけるデータの採否

データはそれが報告された来院に応じて使用されることとした。以下に該当するデータは解析に含めないこととし、これらに該当する来院で得られた測定値には、解析不採用であることを示すフラグを付与した：

1. 投与終了来院について、来院が予定より早く実施された被験者（前の来院の予定日より前と規定）
2. 治験薬投与を早期に中止した被験者については、投与終了来院と事後調査来院をまとめて実施することを許容した。両来院が同日に実施された場合、事後調査来院で得られた観測値に解析不採用を示すフラグを付与した。
3. 事後調査来院が予定より早く実施された被験者（治験薬最終投与の14日後より前と規定）
4. 投与終了来院が予定より遅く実施された被験者（事後調査来院の予定日より後と規定）

予定外来院時に実施された測定値及び予定来院時に実施された予定外の測定値は、解析に使用しなかった。再測定については、元の測定値が不採用であった場合に解析に用いることとした。概して、来院の再割り当て（visit reallocation）は行わなかった。正しい時系列で実施されなかった来院における測定値は解析に含めなかった。予定来院が電話コンタクトに変更された場合、当該来院で記録されたバイタルサイン（体重を含む）及び妊娠検査の結果は解析に含めなかった。一部のパラメータについて、空腹状態での測定が規定された。これらの測定が空腹状態で実施されなかった場合には、解析に含めないこととした。

解析に不採用であった測定値は、いずれの解析、要約表及び平均プロットにも含めなかったが、すべての一覧表、ならびに外れ値を提示する表及び図には含めた。測定値が解析採用の基準を満たさな

かった場合には、不採用の理由を付与した。解析不採用又は使用されなかったデータは、すべての一覧表、ならびに外れ値を提示する表及び図には含めた。

ベースラインの欠測値

ベースライン値として利用可能であるためには、測定日が治験薬初回投与日より前であればならなかった。ベースライン値が欠測であった場合、ベースライン来院前の直近の利用可能な値を用いることとした。ベースライン値が欠測であり、かつベースライン来院前のデータがない場合には、得られているすべてのベースライン値の平均値を用いて欠測値を補完した。

無作為割り付けされなかった被験者については、ベースラインの欠測値の補完は行わなかった。抗体測定及びすべての被験者での実施が想定されないその他の測定項目については、ベースラインの欠測値の補完は行わなかった。

2.7.3.1.5.2 観察期間及び解析対象集団

有効性評価には、2つの観察期間を使用した：

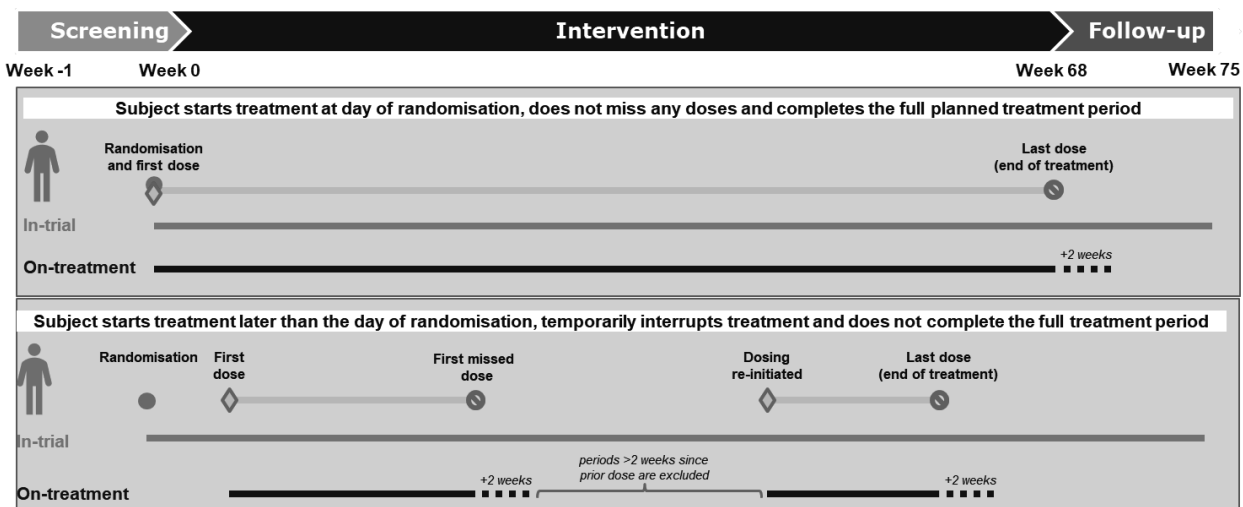
- **In-trial** 観察期間：無作為割り付け日から治験実施医療機関と最後のコンタクトを取った日までの連続した期間と定義される
- **On-treatment** 観察期間：治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与日までの期間に2週間を加えた期間から、治療下でない期間を除外した期間と定義される

有効性エンドポイントの治療方針 **estimand** を用いた評価には、**in-trial** 観察期間全体で得られたデータを使用し、仮想 **estimand** を用いた評価には、**on-treatment** 観察期間〔治験薬投与の最初の一時的中断（連続して2回を超える回数の投与が行われないことと定義）、治験薬投与中止、もしくは他の体重管理薬又は減量外科手術の開始のいずれかが発生するまでの期間〕で得られたデータを使用した。治験薬投与の一時中断又は治験薬投与中止の場合には、その後の2週間までを **on-treatment** とみなした。

in-trial 観察期間及び **on-treatment** 観察期間より、それらの期間の累計を用いてそれぞれ観察人年 (**patient-years of observation**) 及び曝露人年 (**patient-years of exposure**) が定義される。

これらの観察期間の定義の含意について、異なるシナリオを有する2種類の代表例を図 2.7.3.1-3 に図示する。

図 2.7.3.1-3 有効性の観察期間（4373、4374 及び 4382 試験）



有効性評価に用いる解析対象集団の定義

有効性エンドポイントは、最大の解析対象集団（FAS）を用いて解析した。FASには intention-to-treat（ITT）の原則に従い無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。FASの被験者は「as randomised」の評価に寄与した。

2.7.3.1.5.3 仮説の検証及び多重性

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの優越性検証の仮説は、主要（治療方針）estimandを用いて検定した。

セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性検定の仮説を以下に示す。

体重のベースラインからの変化率（%）に関する優越性：

- 帰無仮説（H）： $\mu_{\text{semaglutide}} \geq \mu_{\text{placebo}}$ VS 対立仮説（H_A）： $\mu_{\text{semaglutide}} < \mu_{\text{placebo}}$
ただし、 μ はセマグルチド 2.4 mg 及びプラセボの体重の変化率（%）の真の平均とする。

両側 95%信頼区間の上限が 0 を下回る場合、仮説は棄却され、優越性が主張されることとした。

ベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者（はい/いいえ）に関する優越性：

- H： $OR_{\text{semaglutide/placebo}} \leq 1$ VS H_A： $OR_{\text{semaglutide/placebo}} > 1$
ただし、OR はセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する真のオッズ比とする。

両側 95%信頼区間の下限が 1 を上回る場合、仮説は棄却され、優越性が主張されることとした。

検証的仮説検定の多重性は、順序を固定した検定手順を用いて制御した。この手法では、有意水準をすべて 5%とし、事前規定した階層順序に従ってエンドポイントを検定し、前のエンドポイントの優越性検定が統計的に有意（p 値 < 5%）であった場合にのみ、次のエンドポイントの検定に進む。3つの第 3 相試験について、検定の階層を表 2.7.3.1-8 に提示する。3つの第 3 相試験では、2つのプライマリ

ーエンドポイントが統計的検定の階層に含まれており、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性は、両方のプライマリーエンドポイントに関して検証される必要があった。

表 2.7.3.1-8 検証的エンドポイント及び検定の階層

	Trial 4373	Trial 4374	Trial 4382
Primary analyses			
Change from baseline to week 68 in body weight (%)	1	1	1
Subjects who achieve (y/n) $\geq 5\%$ body weight reduction	2	2	2
Confirmatory secondary analyses			
Subjects who achieve (y/n) $\geq 10\%$ body weight reduction	3	3	3
Subjects who achieve (y/n) $\geq 15\%$ body weight reduction	4	4	4
Change from baseline to week 68 in waist circumference	5	5	5
Change from baseline to week 68 in body weight (%) ^{a,b}		6	6
Subjects who achieve (y/n) $\geq 5\%$ body weight reduction ^b			7
Subjects who achieve (y/n) $\geq 10\%$ body weight reduction ^b			8
Subjects who achieve (y/n) $\geq 15\%$ body weight reduction ^b			9
Change from baseline to week 68 in waist circumference ^b			10
Change from baseline in HbA _{1c}		7	
Change from baseline in systolic blood pressure	6	8	
Change from baseline in SF-36 PF score	7	9	
Change from baseline in IWQOL-Lite-CT PF score	8	10	

a. semaglutide 2.4 mg versus semaglutide 1.0 mg in trial 4374. b. semaglutide 1.7 mg versus placebo in trial 4382. All tests in the hierarchy were based on the primary (treatment policy) estimand.

2.7.3.1.5.4 有効性エンドポイントの事前に規定した統計解析

2.7.3.1.5.4.1 治療方針 estimand

本概要に示したすべてのエンドポイントについて、治療方針 estimand を検討するための解析を実施した。本項では、治療方針 estimand を検討するための連続値のエンドポイント及び二値のエンドポイントの統計解析手法（2つのプライマリーエンドポイントの主要解析を含む）を記述する。

連続値のエンドポイント

連続値のエンドポイントの解析モデルは、割り付けられた治療を固定効果とし、解析対象のエンドポイントのベースライン値を共変量とする線形回帰〔共分散分析（ANCOVA）〕とした。4382 試験では、層別因子（2型糖尿病の有無により定義）を追加の固定効果として含めた。4374 試験では、層別因子（経口糖尿病薬の投与及び HbA_{1c}により定義）及びこれらの因子の交互作用を追加の固定効果として含めた。主たる比較（3 試験いずれもセマグルチド 2.4 mg とプラセボとの比較）及び副次的比較（4374 試験におけるセマグルチド 2.4 mg とセマグルチド 1.0 mg との比較、4382 試験におけるセマグルチド 1.7 mg とプラセボとの比較）について、治療間差の推定値（ETD）又は治療間の比の推定値（ETR）をその両側 95%信頼区間及び p 値とともに提示した。

二値のエンドポイント

二値（レスポnder）のエンドポイントの解析モデルは、割り付けられた治療を固定効果とし、解析対象のエンドポイントのベースライン値を共変量とするロジスティック回帰とした。4382 試験では、層別因子（2型糖尿病の有無により定義）を追加の固定効果として含めた。4374 試験では、層別因子（経口糖尿病薬の投与及び HbA_{1c}により定義）及びこれらの因子の交互作用を追加の固定効果と

して含めた。主たる比較（3 試験いずれもセマグルチド 2.4 mg とプラセボとの比較）及び副次的比較（4374 試験におけるセマグルチド 2.4 mg とセマグルチド 1.0 mg との比較、4382 試験におけるセマグルチド 1.7 mg とプラセボとの比較）について、オッズ比（OR）の推定値をその両側 95%信頼区間及び p 値とともに提示した。

2.7.3.1.5.4.2 仮想 estimand

本概要には、副次的（仮想）estimand を検討した解析結果のうち、主要目的に含まれる体重に関するエンドポイントの結果のみを示した。

連続値のエンドポイント

連続値のエンドポイントは、繰り返し測定に対する混合モデル（on treatment MMRM）を用いて評価した。On-treatment MMRM には、無作為割り付けされた被験者において、投与終了、無作為割り付けされた治療の最初の中絶又は他の抗肥満治療（体重管理薬又は減量外科手術）の開始までに得られた測定値のみを使用した。On-treatment MMRM の解析では、エンドポイントを応答変数、主要解析で含めた固定効果及び共変量を含め、それらすべてについて来院内で入れ子構造とした。異なる被験者の測定値は独立していると仮定し、同一被験者の測定値に対し無構造共分散行列を用いた。

二値のエンドポイント

体重に関する二値（レスポンド）のエンドポイントは、主要解析と同じ固定効果及び共変量を含めたロジスティック回帰を用いて解析した。

2.7.3.1.5.5 欠測データ及び感度分析

2.7.3.1.5.5.1 ベースラインの欠測データの取り扱い

[2.7.3.1.5.1](#) 項を参照のこと。

2.7.3.1.5.5.2 68 週の欠測値の取り扱い

各被験者の 68 週の観測値は、利用可能である場合と欠測の場合があり、被験者／観察項目の分類を [表 2.7.3.1-9](#) に示す。この分類は観察項目及び被験者ごとであり、被験者は別の観察項目では異なる分類となる可能性があることに留意する必要がある。すなわち、体重においては「割り付けられた治療下の観測値が利用可能（AT）」であるが、ウエスト周囲長においては「割り付けられた治療下の観測値が欠測（MT）」の場合がある。

表 2.7.3.1-9 68 週の観測値に基づく被験者の分類

Assessment at week 68	Subjects on randomised treatment at week 68	Type description	Type abbreviation
Available	Yes	Available on randomised treatment: Subjects who complete the trial on randomised treatment with an assessment at week 68: Includes those that stop and restart trial product.	AT
	No	Available but discontinued: Subjects who discontinued randomised treatment prematurely but returned to have an assessment at week 68. These are also called retrieved subjects	AD
Missing	Yes	Missing on randomised treatment: Subjects who complete the trial on randomised treatment without an assessment at week 68: Includes those that stop and restart trial product.	MT
	No	Missing and discontinued: Subjects who discontinued randomised treatment prematurely and did not return to have an assessment at week 68. These are also called non-retrieved subjects	MD

治療方針 estimand における 68 週の欠測値の取り扱い

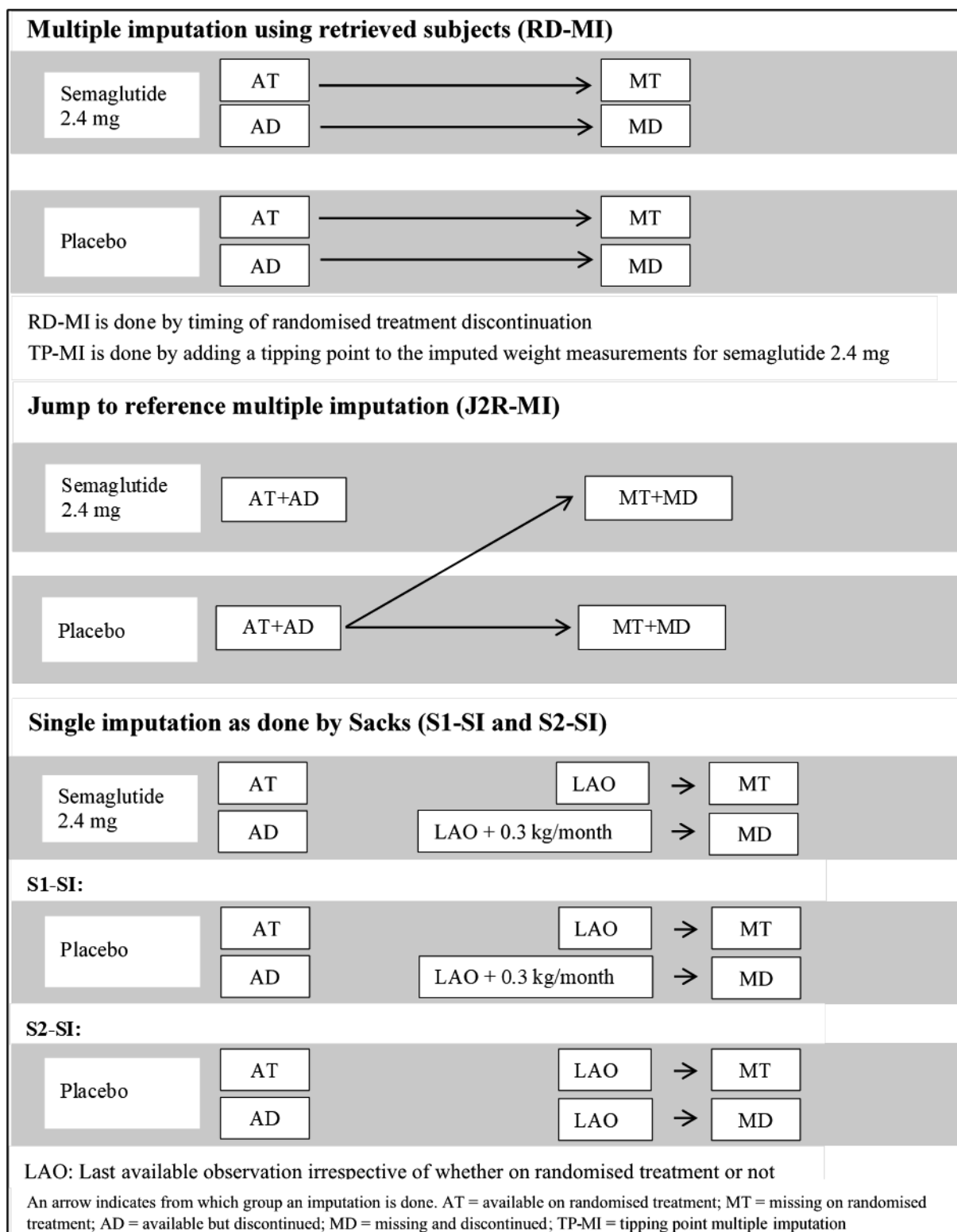
68 週の利用可能なすべてのデータ (AT 及び AD) を用いて 68 週の欠測値 (MT 及び MD) を補完し、補完した値に基づきエンドポイントを算出した。主要 (治療方針) estimand の検討には、以下に記載する主要な補完法を使用し、感度分析によって主要解析の結果の安定性を評価した。主要 estimand に対する主要な補完法は、retrieved subject に基づく多重補完法 (RD-MI) とした。Non-retrieved subject (MD) の 68 週の欠測の体重については、それぞれの割り付けられた投与群の retrieved subject (AD) の観測値を用いて補完した。この補完は、on-treatment 観察期間中の 68 週より前の体重の利用可能な最後の治療下の観測値 (last available observation on-treatment: LAO-OT) のタイミング別に行った。68 週時に割り付け治療下であった被験者の体重の欠測については、同じ投与群に割り付けられた被験者のうち、割り付け治療下の観測値が利用可能である被験者 (AT) の 68 週の観測値からのサンプリングにより、同様の方法で補完した。4382 試験では、retrieved subject の例数が不十分であったため、事前に規定した変数減少法に従い、割り付けられた投与群及び LAO-OT のタイミングによらずに補完を行った。

感度分析では、治験中止後の体重増加の仮定がセマグルチド 2.4 mg とプラセボとの間の対比の推定値に及ぼす影響を評価した。以下の感度分析を使用した：

- Jump to reference 多重補完法 (J2R-MI)
- Sacks による単一補完法¹⁵ (S1-SI 及び S2-SI)
- Tipping-point 多重補完法 (TP-MI)
- In-trial MMRM
- 68 週が欠測値であった被験者をノンレスポnderとする解析 (二値のエンドポイントにのみ使用)

治療方針 estimand に用いた補完法を図 2.7.3.1-4 に示す。補完法及び感度分析の詳細は各試験の治験総括報告書に記載した (Module 5.3.5.1)。

図 2.7.3.1-4 治療方針 estimand に用いた補完法



仮想 estimand における 68 週の欠測値の取り扱い

On-treatment MMRM では、無作為割り付けされた被験者において、投与終了、無作為割り付けされた治療の最初の中絶又は他の抗肥満治療の開始までに得られた測定値のみを使用した。体重に関する二値のエンドポイントに関しては、68 週の体重が欠測値であった被験者について、個々の被験者の体

重を MMRM から予測し、その値を用いて 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少のレスポンドであるかどうかを分類した。

2.7.3.1.5.6 サブグループ別の体重減少の評価

サブグループ別の有効性の評価は、各試験のベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) について、記述統計量及び治療間差の推定値を用いて行った。関連するすべての部分集団間で治療効果が一貫して認められるか否かを評価するため、ベースラインからの体重変化率 (%) の部分集団別の解析を実施した (表 2.7.3.1-10)。サブグループ解析は、4373、4374 及び 4382 試験において、治療方針 estimand についてのみ実施した。

サブグループ解析は、試験ごとに 2.7.3.1.5.5 項に示したものと類似の方法を用いて実施した。欠測データについて、主要解析と同様の補完を行い、1000 個の完全データセットを作成した。1000 個の完全データセットについて、治療、サブグループ及び治療とサブグループとの間の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。4382 試験では、層別因子 (2 型糖尿病の有無により定義) を追加の固定効果として含めた。4374 試験では、層別因子 (経口糖尿病薬の投与及び HbA1c により定義) 及び層別因子間の交互作用を追加の固定効果として含めた。Rubin の方法を用いて 1000 の解析結果を統合し、推測を行った。

本解析では、各サブグループ内の治療間差の推定値及びその 95%信頼区間と、体重のベースラインからの変化率 (%) の平均の推定値を提示した。サブグループ間に差がないことに対する検定 (すなわち、治療間差にサブグループ間で違いがないという帰無仮説に対する検定) を、各群間比較について行った。単一の試験における誤っている可能性のある結果 (特にサブグループの例数が少ない場合) により誤った結論が得られるリスクを低減するため、すべての試験の傾向を考慮して、包括的に結論を導いた。

表 2.7.3.1-10 体重のベースラインからの変化率の評価に用いたサブグループ

Subgroup	Trial 4373	Trial 4374	Trial 4382
Sex	Female Male		
Age (years)	< 65 ≥ 65		
Region	Europe North America South America Asia (excluding East Asia) East Asia	Europe North America South America Asia (excluding East Asia) East Asia Africa	Not applicable
Country	Not applicable	Not applicable	Japan South Korea
Baseline body weight (kg)	< 90 90 - < 100 100 - < 115 ≥ 115		< 80 80 - < 90 90 - < 100 ≥ 100
Baseline BMI (kg/m ²)	< 30 30 - < 35 35 - < 40 ≥ 40		
Baseline renal function (eGFR, mL/min/1.73 m ²)	Normal (≥ 90) Mild RI (60 - < 90) Moderate RI (30 - < 60)	Normal (≥ 90) Mild RI (60 - < 90) Moderate RI (30 - < 60) or Severe RI (15 - < 30)	Normal (≥ 90) Mild RI (60 - < 90) or Moderate RI (30 - < 60)
Glycaemic status	Normo-glycaemia Pre-diabetes	Not applicable	Normo-glycaemia Pre-diabetes T2D
Dyslipidaemia	Yes No		
Hypertension	Yes No		

2.7.3.1.5.7 サブグループ別の合併症改善の評価

合併症に関連するエンドポイントについて、関連するサブグループ別に記述的に要約することによって評価を行った。対象としたエンドポイント及び関連するサブグループを表 2.7.3.1-11 に示す。2 型糖尿病を有する被験者と有さない被験者の両方が組み入れられたのは 4382 試験のみであるため、2 型糖尿病に関連するサブグループ評価は 4382 試験でのみ実施した。なお、4374 試験では、すべての被験者がベースライン時に 2 型糖尿病を有しており、治験総括報告書に提示している全集団における HbA1c の変化の検討が 2 型糖尿病を有する被験者集団での評価となる。4373 試験には糖尿病を有する被験者は組み入れられていない。

本検討では、in-trial 観察期間中の観測値を記述的に要約した。脂質に関連するエンドポイントに関しては、ベースラインに対する比について、算術平均及び標準偏差でなく幾何平均及び変動係数を用いて要約した。

表 2.7.3.1-11 合併症関連のエンドポイント及びサブグループ

Comorbidities	Trials	Endpoints	Subgroups
Hypertension	4373 4374 4382	Change from baseline at week 68 in: • Systolic blood pressure • Diastolic blood pressure	Subjects with high blood pressure (systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg ^{*1}) at baseline (yes/no)
Dyslipidaemia	4373 4374 4382	Change from baseline at week 68 in: • Total cholesterol • HDL cholesterol • LDL cholesterol • Triglycerides	Subjects with abnormalities in lipids (LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL ^{*2}) at baseline (yes/no)
T2D	4382	Change from baseline at week 68 in: • HbA _{1c}	Subjects with HbA _{1c} \geq 7.0% ^{*3} at baseline (yes/no)

HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, T2D: type 2 diabetes

*1 Criteria for diagnosis of hypertension according to ‘The Japanese Society of Hypertension Committee; Guidelines for the Management of Hypertension’

*2 Criteria for diagnosis of hyperlipidaemia according to ‘The Japan Atherosclerosis Society; dyslipidaemia treatment guidance for the prevention of atherosclerotic diseases’

*3 HbA_{1c} $<$ 7.0% is the Japan Diabetes Society target for prevention of diabetic complication.

2.7.3.1.5.8 4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団における有効性の評価

2.7.3.1.2 項に示すように、2つの国際共同試験（4373 及び 4374 試験）の試験対象集団は米国／欧州のガイドラインに従って設定されており、4382 試験の対象集団より広範な被験者集団が組み入れられた。このため、2つの国際共同試験では、一部の有効性エンドポイントについて、JASSO ガイドラインに基づく部分集団でのセマグルチド 2.4 mg の有効性の評価を行った（JASSO ガイドラインに基づく部分集団の定義は表 2.7.3.1-2 に示す）。

この部分集団における解析では、2.7.3.1.5.4.1 項に示した治療方針 estimand の検討と同様の解析手法を用いた。欠測データは、各試験のすべての被験者のデータを用いて RD-MI により補完した（2.7.3.1.5.5 項）。

2.7.3.1.5.9 日本人集団と全集団における有効性結果の一貫性に関する検討

4373、4374 及び 4382 試験は国際共同試験として実施した。全集団の結果を日本人集団に適切に外挿するため、「国際共同治験に関する基本的考え方について」⁵ 及び ICH-E5 ガイドライン⁶ に基づき、日本人集団と全集団における有効性及び安全性の結果の一貫性を各試験で検討した。

3つの国際共同試験において、日本人集団と全集団におけるベースライン特性及び被験者背景（ベースラインの内因性要因及び外因性民族的要因）の類似性の評価、ならびに日本人集団と全集団における有効性及び安全性の結果の一貫性の評価を実施した。検討結果を2.7.3.3.9 項に示す。日本人集団と全集団における有害事象の発現状況に関する一貫性の検討結果については、Module 2.7.4 に記載する。

日本人被験者数の検討

「国際共同治験に関する基本的考え方について」に基づき、プライマリーエンドポイント〔ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）及び 68 週に 5%以上の体重減少を達成した被験者〕に対するセマグルチド 2.4 mg の治療効果（プラセボとの比較）について、2つの一貫性の基準を用い、日本人

集団と全集団間での結果の一貫性の基準を満たす確率を算出した（表 2.7.3.1-12）。これらの確率から、計画した各地域の被験者数により、日本人集団と全集団、及びすべての地域／国で一貫した結果が得られると考えられた。

表 2.7.3.1-12 一貫性の基準を満たす確率

Trial ID	Endpoint	Probability (%)	
		Criterion 1	Criterion 2
4373	Change in body weight (%)	98.1	>99.9
	Body weight reduction \geq 5%	95.7	99.9
4374	Change in body weight (%)	96.4	99.2
	Body weight reduction \geq 5%	93.7	96.9
4382	Change in body weight (%)	>99.9	98.5
	Body weight reduction \geq 5%	>99.9	95.4

Criterion 1: at least half of the overall treatment effect is maintained in Japanese population, as measured by the treatment difference (relative change in body weight) or the log odds ratio (achievement of body weight reduction \geq 5%)

Criterion 2: the favourable treatment effects are observed for all regions (trials 4373 and 4374) or countries (trial 4382).

Regions (trials 4373 and 4374): Japan, Europe, North America, South America, Africa and Asia (Other than Japan)

Countries (trial 4382): Japan and South Korea

The probabilities were calculated under the assumptions as for the power calculations for entire population of individual trials and the assumption of no treatment-by-region/country interaction.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項には、4373、4374 及び 4382 試験の結果の要約を記載する。要約には主として、試験デザインの主な特徴と有効性の結果（検証的エンドポイント）を示す。海外の第 2 相試験及び第 3 相試験（4153、4375 及び 4376 試験）の試験デザイン及び結果の詳細は Module 2.7.6 に記載する。第 3 相試験の有効性の結果に関する詳細な記述及び試験間の比較は 2.7.3.3 項に示す。

本項の要約には、3 つの第 3 相試験の主要 estimand であった治療方針 estimand を用いた評価結果を示す。本項に示す解析に使用した統計手法については 2.7.3.1.5 項に示す。

安全性の結果は、臨床的安全性の概要（Module 2.7.4）及び各試験の治験総括報告書に提示する。4373、4374 及び 4382 試験で収集した安全性データに基づき、試験対象集団である過体重又は肥満被験者（4374 試験のすべての被験者及び 4382 試験の一部の被験者は 2 型糖尿病を有する）では、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg の週 1 回投与の忍容性は良好であった。セマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性プロファイルは、GLP-1 受容体作動薬で予想されるものであり、新規の予期されない所見は認められなかった。最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であり、プラセボを投与した被験者と比較してセマグルチド 2.4 mg を投与した被験者で高頻度に報告された。胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、回復したことが確認された。3 試験のいずれでも、有害事象により治験薬投与の中止に至った被験者の割合は、プラセボを投与した被験者と比較してセマグルチド 2.4 mg を投与した被験者で高く、その差は主に胃腸障害の有害事象によるものであった。4374 試験のセマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群の間及び 4382 試験のセマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群の間で、安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

2.7.3.2.1 4382 試験

有効性及び安全性の結果の要約は、治験総括報告書〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 2〕及び Module 2.7.6.10 に示す。

標題

東アジア人の過体重又は肥満被験者を対象としたセマグルチド週 1 回投与の効果及び安全性

目的

主要目的：セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。

副次的目的を以下に示す。

- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の心血管系リスク因子、臨床的アウトカム評価、糖代謝及び体重に関連するその他のファクターに対する効果をプラセボと比較する。
- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
- セマグルチド 1.7 mg 週 1 回皮下投与の体重、心血管系リスク因子、臨床的アウトカム評価、糖代謝及び体重に関連するその他のファクターに対する効果をプラセボと比較する。
- セマグルチド 1.7 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

4382 試験では、過体重又は肥満被験者（2型糖尿病を有する又は有さない）を対象に、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドの投与を検討した。

試験デザイン及び方法

4382 試験は、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与とプラセボ週 1 回投与ならびにセマグルチド 1.7 mg 週 1 回皮下投与とプラセボ週 1 回投与を比較する 68 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、4 群、多施設共同、国際共同試験であった。セマグルチド 2.4 mg 群の 68 週間の投与期間では、16 週間の用量漸増期間の後、維持用量を 52 週間投与し（セマグルチド 1.7 mg 群では、12 週間の用量漸増期間の後、維持用量を 56 週間投与）、投与終了後に 7 週間の事後調査期間を設けた。無作為割り付けされる日本人被験者のうち、180 例を CT スキャンを実施するサブグループに含める計画とした。また、無作為割り付けされる日本人被験者のうち、最大 100 例はスクリーニング時に合併症として 2 型糖尿病を有する被験者とする計画とした。

被験者

過体重又は肥満被験者（2型糖尿病を有する又は有さない）401 例を、4 : 1 : 2 : 1 の比率でセマグルチド 2.4 mg、プラセボ、セマグルチド 1.7 mg 又はプラセボの投与のいずれかに無作為に割り付けた。平均年齢は 51 歳で、女性の割合は 36.9%であった。日本及び韓国で試験を実施し、被験者はすべてアジア人であった。ベースラインの平均体重は 87.5 kg であり、平均 BMI は 31.9 kg/m²であった。少なくとも 1 つの合併症は、脂質異常症又は高血圧（日本のみ：又は 2 型糖尿病）であることを選択基準の 1 つとしたため、これらの合併症を有する被験者の割合は高かった（それぞれ 86.3%、74.6%及び 24.7%）。その他の合併症には、非アルコール性脂肪肝疾患（44.6%）、高尿酸血症・痛風（35.2%）、腎疾患（14.0%）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（10.0%）、症候性変形性膝関節症（10.0%）、喘息・慢性閉塞性肺疾患（6%）等が含まれた。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.5%、3.0%及び 1.0%であった。治験薬の投与を完了した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 93.5%、92.1%及び 97.0%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 98.0%、98.0%及び 100%であった。

有効性の結果

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントのいずれについても、セマグルチドのプラセボに対する優越性が検証された（表 2.7.3.2-1）。

ベースラインから 68 週までの体重変化率（変化量）の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で -13.19%（-11.25 kg）、セマグルチド 1.7 mg 群で -9.65%（-8.19 kg）及びプラセボ群で -2.12%（-1.70 kg）であった。

5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 82.9%、セマグルチド 1.7 mg 群で 72.4%及びプラセボ群で 21.0%であった。10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 60.6%、セマグルチド 1.7 mg 群で 41.8%及びプラセボ群で 5.0%であった。15%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 40.9%、セマグルチド

1.7 mg 群で 24.5%及びプラセボ群で 3.0%であった。体重減少に伴い、ウエスト周囲長はセマグルチド 2.4 mg 群で 11.05 cm、セマグルチド 1.7 mg 群で 7.66 cm 及びプラセボ群で 1.79 cm 減少した。

表 2.7.3.2-1 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4382 試験)

	Estimate [95% CI]	p-value	alpha	Hypothesis	Conclusion
Primary endpoints					
Change from baseline in body weight (%) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -11.06 [-12.88; -9.24]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥5% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 21.72 [11.27; 41.86]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Confirmatory secondary endpoints					
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥10% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 31.67 [12.15; 82.58]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥15% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 23.59 [7.13; 78.01]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in waist circumference (cm) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -9.26 [-10.96; -7.56]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in body weight (%) at week 68					
Sema 1.7 mg – placebo	ETD: -7.52 [-9.62; -5.43]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥5% body weight reduction					
Sema 1.7 mg / placebo	OR: 11.08 [5.53; 22.22]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥10% body weight reduction					
Sema 1.7 mg / placebo	OR: 13.57 [5.01; 36.74]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥15% body weight reduction					
Sema 1.7 mg / placebo	OR: 10.02 [2.87; 34.94]	0.0003	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in waist circumference (cm) at week 68					
Sema 1.7 mg – placebo	ETD: -5.87 [-7.83; -3.91]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed

2.7.3.2.2 4373 試験

有効性及び安全性の結果の要約は、治験総括報告書〔4373 試験 (Module 5.3.5.1) Section 2〕及び Module 2.7.6.11 に示す。

標題

過体重又は肥満被験者を対象としたセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の効果及び安全性

目的

主要目的：セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。

副次的目的を以下に示す。

- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の心血管系リスク因子、臨床的アウトカム評価、糖代謝及び体重に関連するその他のファクターに対する効果をプラセボと比較する。
- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

4373 試験では、過体重又は肥満被験者を対象に、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドの投与を検討した。

試験デザイン及び方法

4373 試験は、68 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、2 群、並行群間、多施設共同、国際共同試験であった。68 週間の投与期間では、16 週間の用量漸増期間の後、維持用量を 52 週間投与し、投与終了後に 7 週間の事後調査期間を設けた。無作為割り付けされた被験者の一部（140 例）では、スクリーニング時及び投与終了時に身体組成を二重エネルギー X 線吸収測定法（DEXA）により評価した。

被験者

2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満被験者 1961 例を、2 : 1 の比率でセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボの投与のいずれかに無作為に割り付けた。

平均年齢は 46 歳で、女性の割合は 74.1%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 75.1%、13.3%、5.7%及び 12.0%であった。ベースラインの平均体重は 105.3 kg であり、平均 BMI は 37.9 kg/m²であった。本試験の被験者の大部分は、1 つ以上の肥満に関連する合併症を有していた。被験者が有していた肥満に関連する合併症には、脂質異常症（37.0%）、高血圧（36.0%）、症候性変形性膝関節症（14.0%）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（11.7%）、喘息・慢性閉塞性肺疾患（11.6%）、非アルコール性脂肪肝疾患（8.3%）、多嚢胞性卵巣症候群（6.6%）等が含まれた。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 7.0%及びプラセボ群で 3.2%であった。治験薬の投与を完了した被験者の割合はセマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 82.9%及び 77.6%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 94.9%及び 93.0%であった。

有効性の結果

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントのいずれについても、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.7.3.2-2）。

ベースラインから 68 週までの体重変化率（変化量）の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で -14.85%（-15.33 kg）及びプラセボ群で -2.41%（-2.61 kg）であった。5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 86.4%及びプラセボ群で 31.5%であった。10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 69.1%及びプラセボ群で 12.0%であった。15%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 50.5%及びプラセボ群で 4.9%であった。体重減少に伴い、ウエスト周囲長はセマグルチド 2.4 mg 群で 13.54 cm 及びプラセボ群で 4.13 cm 減少した。収縮期血圧は、セマグルチド 2.4 mg 群で 6.16 mmHg 及びプラセボ群で 1.06 mmHg 低下した。身体機能のスコア（SF-36）のベースラインからの増加量（セマグルチド 2.4 mg 群：2.21、プラセボ群：0.41）及び IWQOL-Lite-CT の physical domain score のベースラインからの増加量（セマグルチド 2.4 mg 群：14.67、プラセボ群：5.25）に基づき、セマグルチド 2.4 mg 群における身体機能の改善が示された。

表 2.7.3.2-2 主な有効性の結果－治療方針 estimand (4373 試験)

	Estimate [95% CI]	p-value	alpha	Hypothesis	Conclusion
Primary endpoints					
Change from baseline in body weight (%) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -12.44 [-13.37; -11.51]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥5% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 11.22 [8.88; 14.19]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Confirmatory secondary endpoints					
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥10% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 14.68 [11.08; 19.44]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥15% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 19.26 [12.89; 28.76]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in waist circumference (cm) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -9.42 [-10.30; -8.53]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in systolic blood pressure (mmHg) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -5.10 [-6.34; -3.87]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in SF-36 Physical Functioning score					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: 1.80 [1.18; 2.42]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in IWQOL-Lite-CT Physical Function score					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: 9.43 [7.50; 11.35]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed

2.7.3.2.3 4374 試験

有効性及び安全性の結果の要約は、治験総括報告書〔4374 試験 (Module 5.3.5.1) Section 2〕及び Module 2.7.6.12 に示す。

標題

2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を対象としたセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の効果及び安全性

目的

主要目的：セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。

副次的目的を以下に示す。

- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の心血管系リスク因子、臨床的アウトカム評価及び血糖コントロールに対する効果をプラセボと比較する。
- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に関連する項目に対する効果をセマグルチド 1.0 mg 週 1 回皮下投与と比較する。
- セマグルチド 1.0 mg 週 1 回皮下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する。
- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

4374 試験では、2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を対象に、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドの投与を検討した。

試験デザイン及び方法

4374 試験は、68 週間、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、多施設共同、国際共同試験であった。セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与とプラセボを比較することに加え、2型糖尿病のためのセマグルチドの開発プログラムとの比較、及びセマグルチドの 2 用量（1.0 mg 及び 2.4 mg）の体重に対する効果の比較を目的として、セマグルチド 1.0 mg 群を設けた。セマグルチド 2.4 mg 群の 68 週間の投与期間では、16 週間の用量漸増期間の後、維持用量を 52 週間投与し（セマグルチド 1.0 mg 群では、8 週間の用量漸増期間の後、維持用量を 60 週間投与）、投与終了後に 7 週間の事後調査期間を設けた。

被験者

2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者 1210 例を、ダブルダミー法を用いて、1 : 1 : 1 の比率でセマグルチド 1.0 mg、セマグルチド 2.4 mg 又はプラセボの投与のいずれかに無作為に割り付けた。

平均年齢は 55 歳で、女性の割合は 50.9%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 62.1%、26.2%、8.3%及び 12.8%であった。ベースラインの平均体重は 99.8 kg であり、平均 BMI は 35.7 kg/m²であった。本試験の被験者の大部分は 2 つ以上の肥満に関連する合併症を有していた。2型糖尿病以外の肥満に関連する合併症には、高血圧（70.1%）、脂質異常症（68.3%）、非アルコール性脂肪肝疾患（21.6%）、症候性変形性膝関節症（16.2%）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（14.5%）、冠動脈疾患（8.2%）等が含まれた。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 4.7%、6.4%及び 3.2%であった。治験薬の投与を完了した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 87.8%、88.4%及び 86.1%であり、試験を完了した被験者の割合はそれぞれ 96.8%、96.8%及び 95.0%であった。

有効性の結果

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントのいずれについても、セマグルチドのプラセボに対する優越性が検証された（表 2.7.3.2-3）。

ベースラインから 68 週までの体重変化率（変化量）の推定値は、セマグルチド 1.0 mg 群で -6.99%（-6.94 kg）、セマグルチド 2.4 mg 群で -9.64%（-9.67 kg）及びプラセボ群で -3.42%（-3.54 kg）であった。

5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 68.8%及びプラセボ群で 28.5%であった。10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 45.6%及びプラセボ群で 8.2%であった。15%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 25.8%及びプラセボ群で 3.2%であった。体重減少に伴い、ウエスト周囲長はセマグルチド 2.4 mg 群で 9.40 cm 及びプラセボ群で 4.52 cm 減少した。HbA1c の低下量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 1.60%及びプラセボ群で 0.37%であった。収縮期血圧の低下量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 3.92 mmHg 及びプラセボ群で 0.49 mmHg であった。身体機能のスコア（SF-36）のベースラインからの増加量（セマグル

チド 2.4 mg 群 : 2.52、プラセボ群 : 0.99) 及び IWQOL-Lite-CT の physical domain score のベースラインからの増加量 (セマグルチド 2.4 mg 群 : 10.12、プラセボ群 : 5.29) に基づき、セマグルチド 2.4 mg 群における身体機能の改善が示された。

表 2.7.3.2-3 主な有効性の結果 – 治療方針 estimand (4374 試験)

	Estimate [95% CI]	p-value	alpha	Hypothesis	Conclusion
Primary endpoints					
Change from baseline in body weight (%) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -6.21 [-7.28; -5.15]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥5% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 4.88 [3.58; 6.64]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Confirmatory secondary endpoints					
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥10% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 7.41 [4.89; 11.24]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Subjects who achieve at week 68 (y/n) ≥15% body weight reduction					
Sema 2.4 mg / placebo	OR: 7.65 [4.11; 14.22]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in waist circumference (cm) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -4.88 [-5.97; -3.79]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in body weight (%) at week 68					
Sema 2.4 mg – sema 1.0 mg	ETD: -2.65 [-3.66; -1.64]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in HbA_{1c} (%) at week 68					
Sema 2.4 mg - placebo	ETD: -1.23 [-1.42; -1.05]	<0.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in systolic blood pressure (mmHg) at week 68					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: -3.43 [-5.57; -1.30]	0.0016	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in SF-36 Physical Functioning score					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: 1.52 [0.44; 2.61]	0.0061	0.05	Superiority	Confirmed
Change from baseline in IWQOL-Lite-CT Physical Function score					
Sema 2.4 mg – placebo	ETD: 4.83 [1.79; 7.86]	0.0018	0.05	Superiority	Confirmed

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

4382 試験（東アジア試験）

4382 試験では、試験を完了した被験者の割合は高く、投与群間で同程度であった（98.0～100%）。このことから、試験が適切に実施されたことが示され、試験結果の安定性が裏付けられた。治験薬の投与を完了した被験者の割合も高かった（92.1～97.0%、表 2.7.3.3-1）。

治験薬投与の中止に至るまでの期間を示す頻度プロットを、治験総括報告書（4382 試験、Module 5.3.5.1, Figure 10-1）に示す。いずれの投与群（セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群）でも、治験薬投与の中止は試験期間を通じて偏りなく認められた。

治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群でわずかに高かった。本試験では、他の抗肥満薬による治療を開始／減量外科手術を実施した被験者はいなかった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2〕。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。セマグルチドの投与中止に至った有害事象のうち、最も高頻度に報告されたものは胃腸障害の有害事象（主に「悪心」）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象に関する詳細は Module 2.7.4.2.1.4 に示す。

投与終了時に実際の最終投与量について被験者に調査した。治験薬の投与を完了した被験者のうち、最終投与時にセマグルチドの維持用量（それぞれ 2.4 mg 及び 1.7 mg）に達していた被験者の割合はそれぞれ 90.9% 及び 95.7% であった。プラセボ群では、すべての投与を完了した被験者において、最終投与量が対応する実薬と同容量であった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.5.2〕。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（4382 試験）

Trial / Subjects	Trial 4382 With or without T2D		
	Total Sema 2.4 mg / Sema 1.7 mg / placebo		
FAS	401 199 / 101 / 101		
Treatment completion after randomisation			
Treatment completers (%)	94.0 93.5 / 92.1 / 97.0		
Trial product permanently discontinued (%)	6.0 6.5 / 7.9 / 3.0		
- primary reason: AE (%)	2.2 2.5 / 3.0 / 1.0		
Trial completion after randomisation			
Trial completers (%)	98.5 98.0 / 98.0 / 100		
Withdrawn from trial (%)	1.5 2.0 / 2.0 / 0		

Treatment completion: A treatment completer is defined as a randomised subject who is on-treatment at week 68.

Trial completion: A trial completer is defined as a randomised subject who has completed the final scheduled visit.

4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

いずれの試験でも、試験を完了した被験者の割合は高く、投与群間で同程度であった（93.0～96.8%）。このことから、試験が適切に実施されたことが示され、試験結果の安定性が裏付けられた。治験薬の投与を完了した被験者の割合も高く、77.6%～88.4%であった（表 2.7.3.3-2）。

治験薬投与の中止に至るまでの期間を示す頻度プロットを、治験総括報告書〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Figure 10-1 及び 4374 試験（Module 5.3.5.1）Figure 10-1〕に示す。4373 試験（2 型糖尿病を有さない被験者）では、セマグルチドの投与中止は試験期間を通じて偏りなく認められた。プラセボ群では、治験薬投与を中止した被験者の割合が 20 週以降に増加した。4374 試験（2 型糖尿病を有する被験者）では、いずれの投与群（セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及びプラセボ群）でも、治験薬投与の中止は試験期間を通じて偏りなく認められた。

治験薬投与を中止した被験者の割合は、4373 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低く、4374 試験では投与群間で同程度であった。全体として、他の抗肥満薬による治療の開始/減量外科手術を実施した被験者の割合は低かった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2 及び 4374 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.1, Listing 16.2.1.2〕。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、4373 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高く、4374 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で高かった。セマグルチドの投与中止に至った有害事象のうち、最も高頻度で報告されたものは胃腸障害の有害事象（主に「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「上腹部痛」及び「便秘」）であった。治験薬投与の中止に至った有害事象に関する詳細は、Module 2.7.4.2.1.4 に示す。

セマグルチド 2.4 mg 群で投与を完了した被験者のうち、最終投与時に維持用量 2.4 mg を使用した被験者の割合は 89.6%（4373 試験）及び 84.0%（4374 試験）であった。プラセボ群で最終投与時にセマグルチド 2.4 mg に対応する容量のプラセボを使用した被験者の割合は 98.0%（4373 試験）及び 97.1%（4374 試験）であった。4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群で投与を完了した被験者のうち、最終投与時にセマグルチド 1.0 mg を使用した被験者の割合は 94.9%であった。プラセボ群で最終投与時にセマグルチド 1.0 mg に対応する容量のプラセボを使用した被験者の割合は 97.7%であった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.4.2 及び 4374 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.3.2〕。

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 及び 4374 試験で無作為割り付けされた被験者のそれぞれ約 50%及び約 90%が JASSO ガイドラインに基づく部分集団に該当した（表 2.7.3.3-2）。いずれの試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団においても、試験を完了した被験者及び治験薬の投与を完了した被験者の割合は、全集団と同程度であった。

表 2.7.3.3-2 被験者の内訳 (4373 及び 4374 試験)

Trial / Subjects	Trial 4373 Without T2D		Trial 4374 With T2D	
	Total Sema 2.4 mg / placebo		Total Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg / placebo	
	Entire trial population	JASSO population	Entire trial population	JASSO population
FAS	1961 1306 / 655	936 637 / 299	1210 404 / 403 / 403	1130 375 / 373 / 382
Treatment completion after randomisation				
Treatment completers (%)	81.1 82.9 / 77.6	85.0 87.0 / 80.9	87.4 88.4 / 87.8 / 86.1	87.8 88.8 / 88.7 / 85.9
Trial product permanently discontinued (%)	18.9 17.1 / 22.4	15.0 13.0 / 19.1	12.6 11.6 / 12.2 / 13.9	12.2 11.2 / 11.3 / 14.1
- primary reason: AE (%)	5.7 7.0 / 3.2	5.2 6.4 / 2.7	4.8 6.4 / 4.7 / 3.2	4.9 6.9 / 4.3 / 3.4
Trial completion after randomisation				
Trial completers (%)	94.3 94.9 / 93.0	95.5 96.4 / 93.6	96.2 96.8 / 96.8 / 95.0	96.5 97.1 / 97.3 / 95.3
Withdrawn from trial (%)	5.7 5.1 / 7.0	4.5 3.6 / 6.4	3.8 3.2 / 3.2 / 5.0	3.5 2.9 / 2.7 / 4.7

JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline

Treatment completion: A treatment completer is defined as a randomised subject who is on-treatment at week 68.

Trial completion: A trial completer is defined as a randomised subject who has completed the final scheduled visit.

2.7.3.3.1.2 ベースラインの被験者背景

4382 試験 (東アジア試験)

本試験の試験対象集団は、ベースラインの被験者背景及び疾患特性が、日本の臨床現場で肥満症治療薬であるセマグルチド 2.4 mg の投与対象と考えられる患者を代表するものとなるよう設定した。

4382 試験には、JASSO ガイドラインに基づく目標とする効能又は効果に合致した、2 型糖尿病を有する又は有さない肥満症被験者を組み入れた (詳細は [2.7.3.1.4.1](#) 項に示す)。

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。本試験は日本 [360 例 (89.8%)] 及び韓国 [41 例 (10.2%)] で実施され、被験者はすべてアジア人であった (表 [2.7.3.3-3](#) 及び表 [2.7.3.3-4](#))。

第 3 相試験では、肥満に関連する合併症の情報を、スクリーニング時に体系的に収集した。治験責任医師は、被験者が以下の合併症を有するか否かを専用のフォームに記録することとした：脂質異常症、高血圧、冠動脈疾患、脳血管疾患、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、糖代謝異常、生殖器系疾患、肝疾患、腎疾患、変形性関節症、痛風及び喘息／慢性閉塞性肺疾患。

スクリーニング時に記録された合併症を表 [2.7.3.3-5](#) に要約する。被験者はスクリーニング時に様々な合併症を有していた。スクリーニング時に各合併症を有していた被験者の割合は投与群間で同程度

であった。少なくとも1つの合併症は、高血圧又は脂質異常症（日本のみ：又は2型糖尿病）であることを選択基準の1つとしたため、これらの合併症を有する被験者の割合は高かった。

JASSO ガイドラインで定義される11種類の合併症（健康障害）とBMI（肥満及び高度肥満の区分）に基づく合併症の要約は治験総括報告書〔4382試験（Module 5.3.5.1）Table 14.1.20〕に示す。

表 2.7.3.3-3 ベースラインの被験者背景－カテゴリカル値（4382試験）

	Total N (%)
Number of subjects	401
Age (years)	
N	401 (100)
18-<65	352 (87.8)
65-<75	45 (11.2)
75-<85	4 (1.0)
Sex	
N	401 (100)
Female	148 (36.9)
Male	253 (63.1)
Country of residence	
N	401 (100)
Japan	360 (89.8)
South Korea	41 (10.2)
BMI (kg/m ²)	
N	401 (100)
<30	170 (42.4)
30-<35	155 (38.7)
35-<40	50 (12.5)
≥40	26 (6.5)
Type 2 diabetes at screening	
N	401 (100)
Yes	99 (24.7)
No	302 (75.3)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index, The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

表 2.7.3.3-4 ベースラインの被験者背景－連続値（4382試験）

	Trial 4382 With or without T2D
Number of subjects (FAS)	401
Age, years	51 (11)
Body weight, kg	87.5 (15.2)
BMI, kg/m ²	31.9 (4.3)
Waist circumference, cm	103.2 (10.7)
HbA _{1c} , %	6.4 (1.2)
Fasting plasma glucose, mg/dL	111.7 (27.5)
Diabetes duration, years ^a	7.8 (5.1)

Values are arithmetic means (SD).

a: based on the subpopulation, 99 subjects with T2D.

Data from subjects randomised to semaglutide 2.4 mg, semaglutide 1.7 mg or placebo. Baseline: Randomisation (week 0). The last available and eligible observation at or prior to the baseline visit was selected for summary.

表 2.7.3.3-5 スクリーニング時の合併症（4382 試験）

	Total N (%)
Number of subjects	401
Number of female subjects	148
Dyslipidaemia	
Yes	346 (86.3)
Hypertension	
Yes	299 (74.6)
Elevated HbA1c	
Yes	158 (39.4)
Impaired fasting glucose	
Yes	40 (10.0)
Impaired glucose tolerance	
Yes	40 (10.0)
Coronary artery disease	
Yes	10 (2.5)
Cerebrovascular disease	
Yes	6 (1.5)
Obstructive sleep apnoea	
Yes	40 (10.0)
Menstrual disorder	
Yes	5 (3.4)
Polycystic ovarian syndrome	
Yes	3 (2.0)
Involuntary impaired fertility/infertility	
Yes	4 (1.0)
Non-alcoholic fatty liver disease	
Yes	179 (44.6)
Non-alcoholic steatohepatitis	
Yes	0
Kidney disease	
Yes	56 (14.0)
Obesity-related kidney disease	
Yes	1 (0.2)
Symptomatic osteoarthritis of the knee	
Yes	40 (10.0)
Symptomatic osteoarthritis of the hip	
Yes	1 (0.2)
Hyperuricaemia/gout	
Yes	141 (35.2)
Thyroid disease	
Yes	1 (0.2)
Asthma/chronic obstructive pulmonary disease	
Yes	24 (6.0)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects with the exception that the percentages for 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' is based on number of female subjects.

For 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' only answers from females are shown. For 'Impaired glucose tolerance', 'Impaired fasting glucose' and 'Elevated HbA1c' only answers from subjects with no type 2 diabetes are shown.

4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

4373 及び 4374 試験の試験対象集団は、ベースラインの被験者背景及び疾患特性が、世界各国の臨床現場で体重管理のためのセマグルチド 2.4 mg の投与対象と考えられる集団を反映するものとなるよう設定した。

4373 試験には、2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満被験者を組み入れ、4374 試験には、2 型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を組み入れた。試験対象集団のこの違いは、表 2.7.3.3-6 及び 表 2.7.3.3-7 に示すベースライン特性に反映されている。

両試験ともに、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。2 型糖尿病を有さない被験者を組み入れた試験（4373 試験）では男性に比べ女性が多かった。2 型糖尿病を有する被験者を組み入れた試験（4374 試験）では男女の分布は均等であった。また、2 型糖尿病を有さない被験

者と比較して、2型糖尿病を有する被験者は、より高齢で、HbA1c及び空腹時血糖値がより高値であり、ベースライン時の体重はより小さかった。アジア人の割合は、4373試験と比べ4374試験で高かった。

スクリーニング時に記録された合併症を表2.7.3.3-8に要約する。被験者はスクリーニング時に様々な合併症を有していた。両試験ともに、スクリーニング時に各合併症を有していた被験者の割合は投与群間で同程度であった。注目すべき点として、高血圧及び脂質異常症を有していた被験者の割合は、2型糖尿病を有さない被験者（4373試験）に比べ2型糖尿病を有する被験者（4374試験）で高かった。

4373及び4374試験のJASSOガイドラインに基づく部分集団

4373試験で平均年齢が全集団（46歳）と比較してJASSOガイドラインに基づく部分集団（52歳）でやや高かったことを除き、両試験におけるベースラインの被験者背景及び疾患特性は、全集団及びJASSOガイドラインに基づく部分集団で概ね同様であった。全集団における対象集団の違い（2型糖尿病の有無）により認められた2つの試験間のベースラインの被験者背景及び疾患特性の違いは、JASSOガイドラインに基づく部分集団でも同様に認められた（表2.7.3.3-6及び表2.7.3.3-7）。

4373試験では、肥満に関連する合併症として高血圧又は脂質異常症を有することがJASSOガイドラインに基づく部分集団の基準の1つとなっているため、高血圧及び脂質異常症を有する被験者の割合が、全集団（それぞれ36.0%及び37.0%）と比較してJASSOガイドラインに基づく部分集団（それぞれ70.1%及び70.1%）で高かった（表2.7.3.3-8）。

JASSOガイドラインで定義される11種類の合併症（健康障害）とBMI（肥満及び高度肥満の区分）に基づく合併症の要約は付録2.7.3.6.5、表1～表2に示す。

表 2.7.3.3-6 ベースラインの被験者背景—カテゴリカル値 (4373 及び 4374 試験)

	Trial 4373		Trial 4374	
	Entire N (%)	JASSO N (%)	Entire N (%)	JASSO N (%)
Number of subjects	1961	936	1210	1130
Age (years)				
N	1961 (100)	936 (100)	1210 (100)	1130 (100)
18-<65	1805 (92.0)	799 (85.4)	953 (78.8)	880 (77.9)
65-<75	145 (7.4)	126 (13.5)	234 (19.3)	227 (20.1)
75-<85	10 (0.5)	10 (1.1)	23 (1.9)	23 (2.0)
>=85	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0
Sex				
N	1961 (100)	936 (100)	1210 (100)	1130 (100)
Female	1453 (74.1)	629 (67.2)	616 (50.9)	575 (50.9)
Male	508 (25.9)	307 (32.8)	594 (49.1)	555 (49.1)
Race				
N	1961 (100)	936 (100)	1210 (100)	1130 (100)
White	1472 (75.1)	703 (75.1)	751 (62.1)	723 (64.0)
Asian	261 (13.3)	116 (12.4)	317 (26.2)	269 (23.8)
Black or African American	111 (5.7)	61 (6.5)	100 (8.3)	100 (8.8)
Not Applicable	55 (2.8)	24 (2.6)	0	0
Other	33 (1.7)	17 (1.8)	35 (2.9)	32 (2.8)
American Indian or Alaska Native	27 (1.4)	15 (1.6)	6 (0.5)	5 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
BMI (kg/m ²)				
N	1961 (100)	936 (100)	1210 (100)	1130 (100)
<30	117 (6.0)	76 (8.1)	211 (17.4)	189 (16.7)
30-<35	643 (32.8)	241 (25.7)	438 (36.2)	381 (33.7)
35-<40	614 (31.3)	326 (34.8)	300 (24.8)	299 (26.5)
>=40	587 (29.9)	293 (31.3)	261 (21.6)	261 (23.1)

JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline. N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index. Race is recorded as 'Not Applicable' for France. The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

表 2.7.3.3-7 ベースラインの被験者背景—連続値 (4373 及び 4374 試験)

	Trial 4373 Without T2D		Trial 4374 With T2D	
	Entire trial population	JASSO population	Entire trial population	JASSO population
Number of subjects (FAS)	1961	936	1210	1130
Age, years	46 (13)	52 (12)	55 (11)	56 (10)
Body weight, kg	105.3 (21.9)	106.8 (22.2)	99.8 (21.5)	101.0 (21.6)
BMI, kg/m ²	37.9 (6.7)	38.2 (6.8)	35.7 (6.3)	36.0 (6.4)
Waist circumference, cm	114.7 (14.6)	116.9 (14.5)	114.6 (14.1)	115.3 (14.2)
HbA _{1c} , %	5.7 (0.3)	5.8 (0.3)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)
Fasting plasma glucose, mg/dL	95.2 (10.6)	97.4 (11.2)	155.4 (41.5)	155.2 (41.0)
Diabetes duration, years	N/A	N/A	8.0 (6.1)	8.1 (6.1)

JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline. Values are arithmetic means (SD).

Data from subjects randomised to semaglutide 2.4 mg, semaglutide 1.0 mg or placebo. Baseline: Randomisation (week 0). The last available and eligible observation at or prior to the baseline visit was selected for summary.

表 2.7.3.3-8 スクリーニング時の合併症－（4373 及び 4374 試験）

	Trial 4373		Trial 4374	
	Entire N (%)	JASSO N (%)	Entire N (%)	JASSO N (%)
Number of subjects	1961	936	1210	1130
Number of female subjects	1453	629	616	575
Dyslipidaemia				
Yes	725 (37.0)	656 (70.1)	826 (68.3)	826 (73.1)
Hypertension				
Yes	706 (36.0)	656 (70.1)	848 (70.1)	848 (75.0)
Coronary artery disease				
Yes	49 (2.5)	45 (4.8)	99 (8.2)	99 (8.8)
Cerebrovascular disease				
Yes	19 (1.0)	14 (1.5)	38 (3.1)	38 (3.4)
Obstructive sleep apnoea				
Yes	230 (11.7)	160 (17.1)	176 (14.5)	176 (15.6)
Impaired glucose tolerance				
Yes	67 (3.4)	48 (5.1)	NA	NA
Impaired fasting glucose				
Yes	151 (7.7)	119 (12.7)	NA	NA
Elevated HbA1c				
Yes	351 (17.9)	248 (26.5)	NA	NA
Menstrual disorder				
Yes	163 (11.2)	70 (11.1)	51 (8.3)	51 (8.9)
Polycystic ovarian syndrome				
Yes	96 (6.6)	33 (5.2)	25 (4.1)	25 (4.3)
Involuntary impaired fertility/infertility				
Yes	62 (3.2)	31 (3.3)	40 (3.3)	40 (3.5)
Non-alcoholic fatty liver disease				
Yes	163 (8.3)	134 (14.3)	261 (21.6)	261 (23.1)
Non-alcoholic steatohepatitis				
Yes	7 (0.4)	7 (0.7)	9 (0.7)	9 (0.8)
Kidney disease				
Yes	39 (2.0)	32 (3.4)	109 (9.0)	108 (9.6)
Obesity-related kidney disease				
Yes	1 (<0.1)	1 (0.1)	10 (0.8)	10 (0.9)
Symptomatic osteoarthritis of the knee				
Yes	275 (14.0)	186 (19.9)	196 (16.2)	196 (17.3)
Symptomatic osteoarthritis of the hip				
Yes	86 (4.4)	60 (6.4)	65 (5.4)	65 (5.8)
Hyperuricaemia/gout				
Yes	116 (5.9)	102 (10.9)	114 (9.4)	114 (10.1)
Thyroid disease				
Yes	262 (13.4)	147 (15.7)	150 (12.4)	144 (12.7)
Asthma/chronic obstructive pulmonary disease				
Yes	227 (11.6)	115 (12.3)	115 (9.5)	114 (10.1)

JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects with the exception that the percentages for 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' is based on number of female subjects, HbA1c: Haemoglobin A1c.

'Elevated HbA1c' is defined as 5.7-6.4%. For 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' only answers from females are shown.

2.7.3.3.2 体重に関連する有効性の結果

治療方針 estimand を用いた評価では、2型糖尿病の有無にかかわらず、過体重又は肥満症被験者における体重の著明な減少（%）、臨床的に意味のある体重減少率（5%以上）の達成及び体重に関連する評価項目の改善について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。感度分析により、主要解析に基づく結論の安定性が裏付けられた。仮想 estimand を用いた治療効果に基づく結論は、治療方針 estimand の結論と一致するものであった。特に断りのない限り、本項に示す観測データ及び統計解析の数値は、それぞれ in trial 観察期間のデータ及び治療方針 estimand を用いた解析結果を示す。

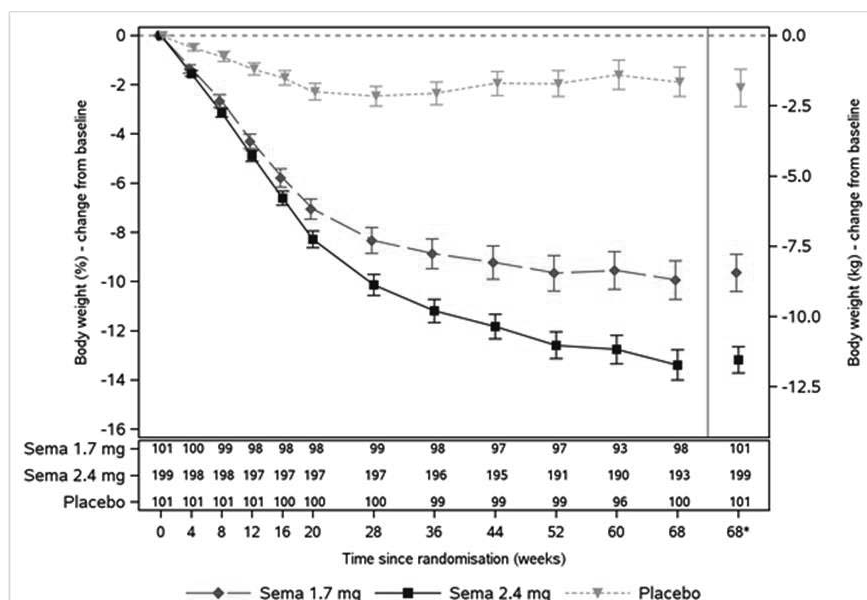
2.7.3.3.2.1 体重－ベースラインからの変化

4382 試験（東アジア試験）

4382 試験では、プライマリーエンドポイント〔ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）〕について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性及びプラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の優越性が検証された（表 2.7.3.2-1）。

ベースラインの平均体重は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均体重（SD）は 87.5（15.2）kg であった（表 2.7.3.3-4）。すべての投与群で体重減少が認められたが、体重減少の程度はセマグルチド 2.4 mg 群でより大きかった（図 2.7.3.3-1）。

図 2.7.3.3-1 ベースラインからの体重変化率（%）の推移－治療方針 estimand（4382 試験）

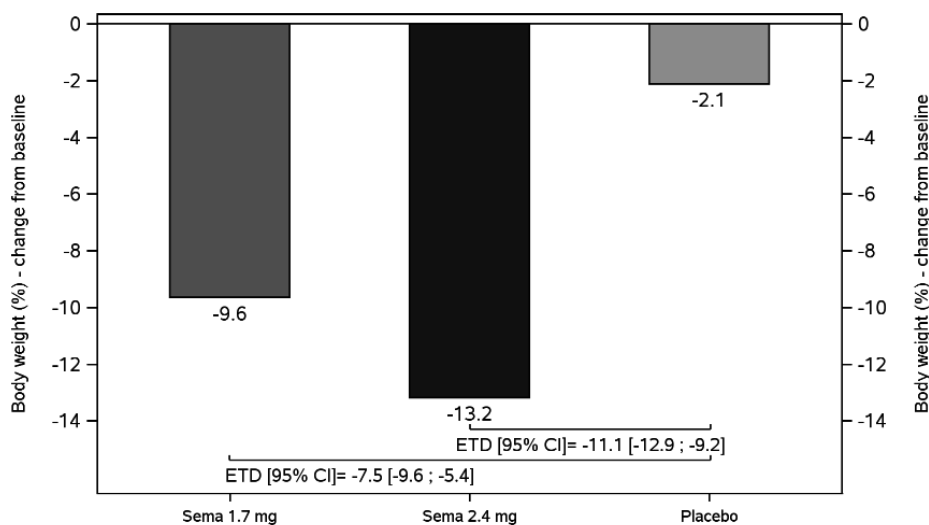


Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. *.Estimated means in % are from the primary and confirmatory secondary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

For results addressing the hypothetical estimand, see Trial 4382 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.19.

ベースラインから 68 週までの体重減少率（減少量）は、プラセボ群〔2.12%（1.70 kg）〕と比較してセマグルチド 2.4 mg 群〔13.19%（11.25 kg）〕で大きかった〔変化率及び変化量の推定値：図 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-9 及び 4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.14〕。また、ベースラインから 68 週までの体重減少率（減少量）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群〔9.65%（8.19 kg）〕で大きかった。体重の変化に対する治療効果は、セマグルチド 1.7 mg と比較してセマグルチド 2.4 mg で大きかった。

図 2.7.3.3-2 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) - 治療方針 estimand (4382 試験)



ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment differences and corresponding confidence intervals are from the primary analysis (Sema 2.4 mg - Placebo) and confirmatory secondary analysis (Sema 1.7 mg - Placebo).

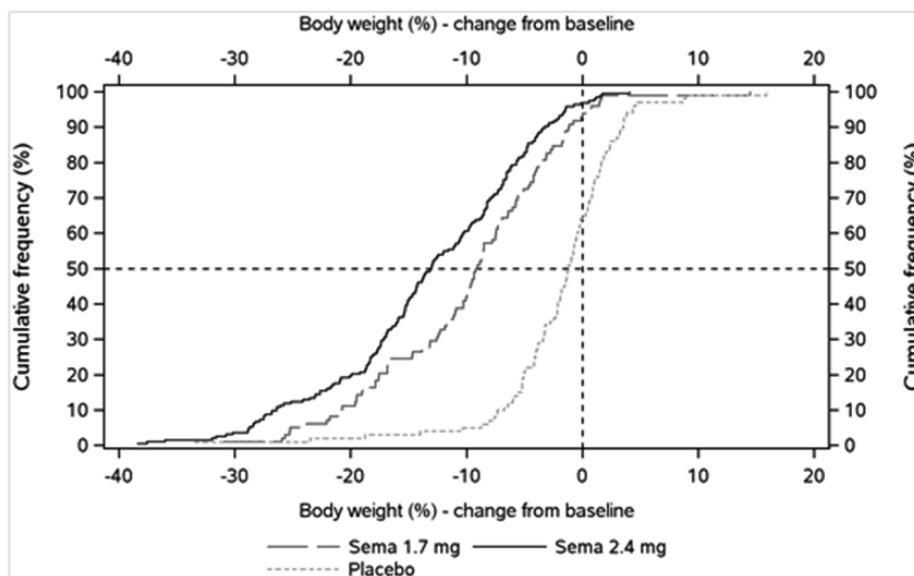
Trial 4382, FAS: N=199 with semaglutide 2.4 mg, N=101 with semaglutide 1.7 mg, N=101 with placebo. Mean baseline body weight: 87.5 kg

For results addressing the hypothetical estimand, see Trial 4382 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.21

For results in kg, see Trial 4382 (M 5 3 5 1), EOT Figure 14.2.15

累積分布関数のグラフでは、セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群のプロットは乖離しており、セマグルチド 2.4 mg 群における大きい治療効果を支持するものであった（体重に対する治療効果が大きいほど左方へシフトする、[図 2.7.3.3-3](#)）。ベースラインから 68 週までに体重が減少した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 97%、セマグルチド 1.7 mg 群で 93%及びプラセボ群で 64%であった。

図 2.7.3.3-3 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) - 累積分布関数 - in-trial 観察期間 (4382 試験)



Observed data from in-trial period. For results in % using the on-treatment period, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.17

For results in kg, see Trial 4382 (M 5 3 5 1), EOT Figures 14.2.6, 14.2.18.

4382 試験では、ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) の群差の推定値に基づく、体重減少率 (%) はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で、ならびにプラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群で統計的に有意に大きかった (図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-9)。

仮想 estimand を用いて検討した治療効果は、治療方針 estimand を用いて検討した治療効果と同様であった (表 2.7.3.3-9)。ベースラインから 68 週までの体重減少率 (減少量) は、プラセボ群 (2.17%、1.73 kg) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (13.52%、11.55 kg) 及びセマグルチド 1.7 mg 群 (10.06%、8.53 kg) で大きかった [表 2.7.3.3-9 及び 4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.22]。

表 2.7.3.3-9 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) –解析結果–治療方針 estimand 及び仮想 estimand (4382 試験)

	Trial 4382 With or without T2D		
	Sema 2.4 mg N=199	Sema 1.7 mg N=101	Placebo N=101
Treatment policy estimand			
Est. Change from baseline (%)	-13.19	-9.65	-2.12
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI]	-11.06 [-12.88; -9.24]		
ETD (sema 1.7 mg – placebo) [95% CI]	-7.52 [-9.62; -5.43]		
Hypothetical estimand			
Est. Change from baseline (%)	-13.52	-10.06	-2.17
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI]	-11.35 [-13.20 ; -9.50]		
ETD (sema 1.7 mg – placebo) [95% CI]	-7.89 [-10.03 ; -5.75]		

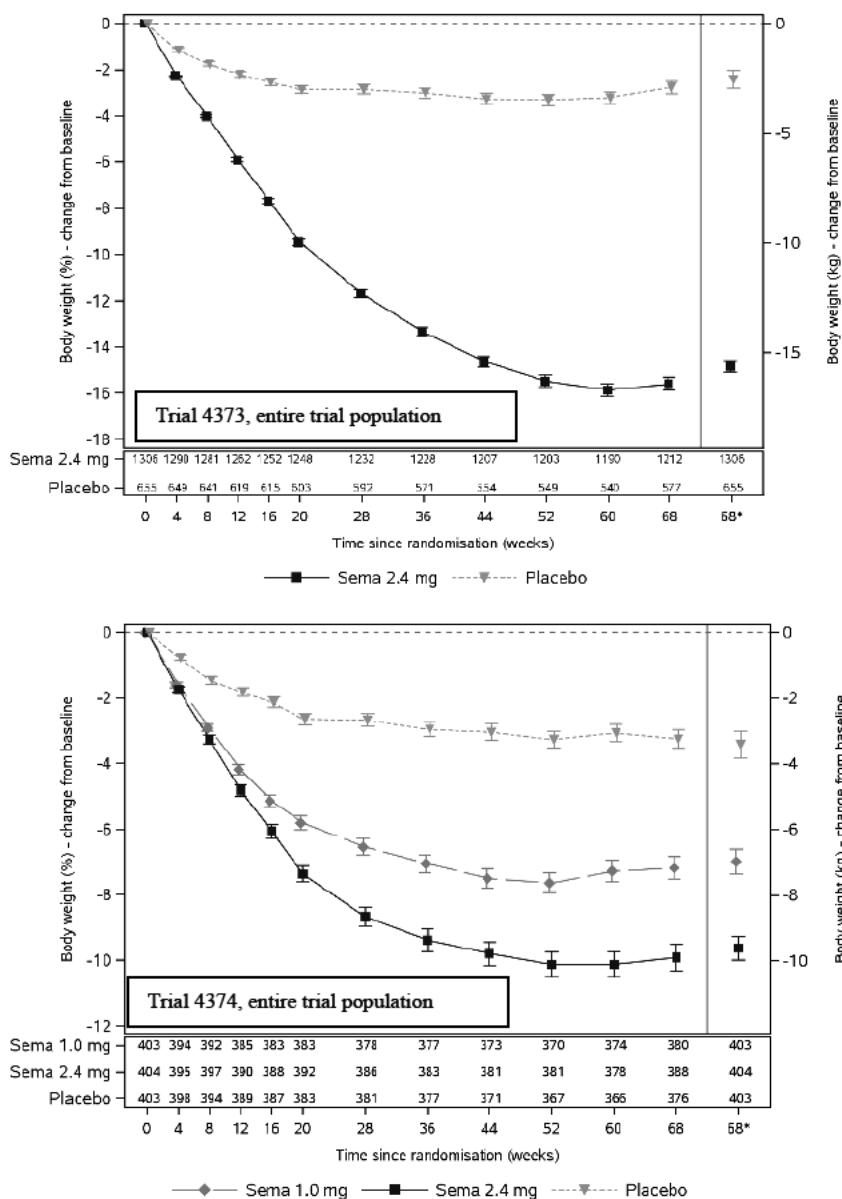
N: number of subjects in FAS. ETD: estimated treatment difference. CI: Confidence interval.
For results in kg, see Trial 4382 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.14, 14.2.22

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

4373 及び 4374 試験では、プライマリーエンドポイント [ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%)] について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された (表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3)。4374 試験では、検証的セカンダリーエンドポイント [ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%)] について、セマグルチド 1.0 mg に対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。

ベースラインの平均体重は投与群間で同程度であった。試験対象集団全体の平均体重 (SD) は、4374 試験 [99.8 (21.5) kg] に比べ 4373 試験 [105.3 (21.9) kg] で大きかった (表 2.7.3.3-7)。すべての投与群で体重減少が認められたが、体重減少の程度はセマグルチド 2.4 mg 群でより大きかった (図 2.7.3.3-4)。

図 2.7.3.3-4 ベースラインからの体重変化率 (%) の推移—治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)

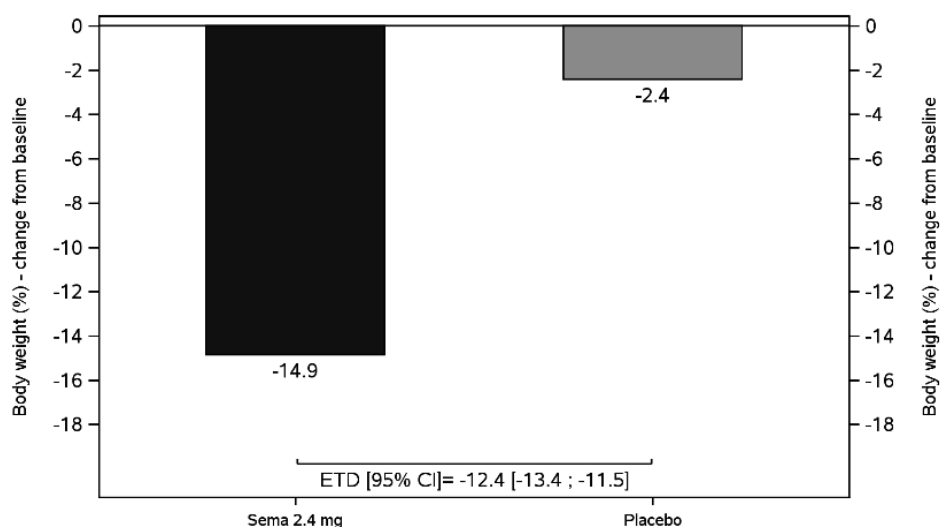


Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. *.Estimated means in % are from the primary and confirmatory secondary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

For results addressing the hypothetical estimand, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.19, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.19.

ベースラインから 68 週までの体重減少率 (減少量) は、プラセボ群 [2.41~3.42% (2.61~3.54 kg)] と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 [9.64~14.85% (9.67~15.33 kg)] で大きかった [変化率及び変化量の推定値: 図 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-10 及び 4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.14、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.14]。4374 試験では、体重減少率 (減少量) は、セマグルチド 1.0 mg 群 [6.99% (6.94 kg)] と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。2 型糖尿病を有する被験者 (4374 試験) における体重減少は、2 型糖尿病を有さない被験者 (4373 試験) と比較して小さく、これは、体重管理に関する臨床試験でこれまでも認められていた所見と同様であった 16,17,18,19,20,21。

図 2.7.3.3-5 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) — 治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)

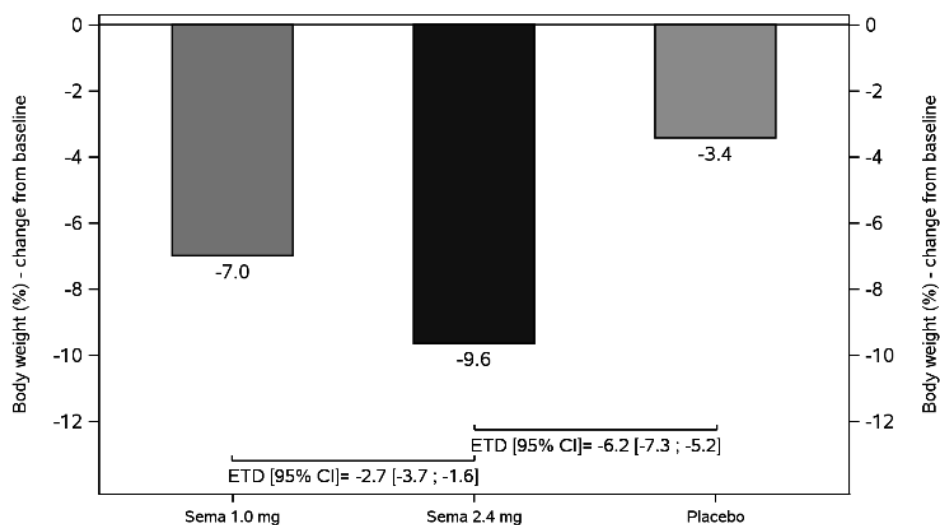


ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment difference and corresponding confidence interval are from the primary analysis.

Trial 4373, FAS: N=1306 with semaglutide 2.4 mg, N=655 with placebo

Mean baseline body weight: 105.3 kg



ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment differences and corresponding confidence intervals are from the primary analysis (Sema 2.4 mg - Placebo) and confirmatory secondary analysis (Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg).

Trial 4374, FAS: N=404 with semaglutide 2.4 mg, N=403 with semaglutide 1.0 mg, N=403 with placebo

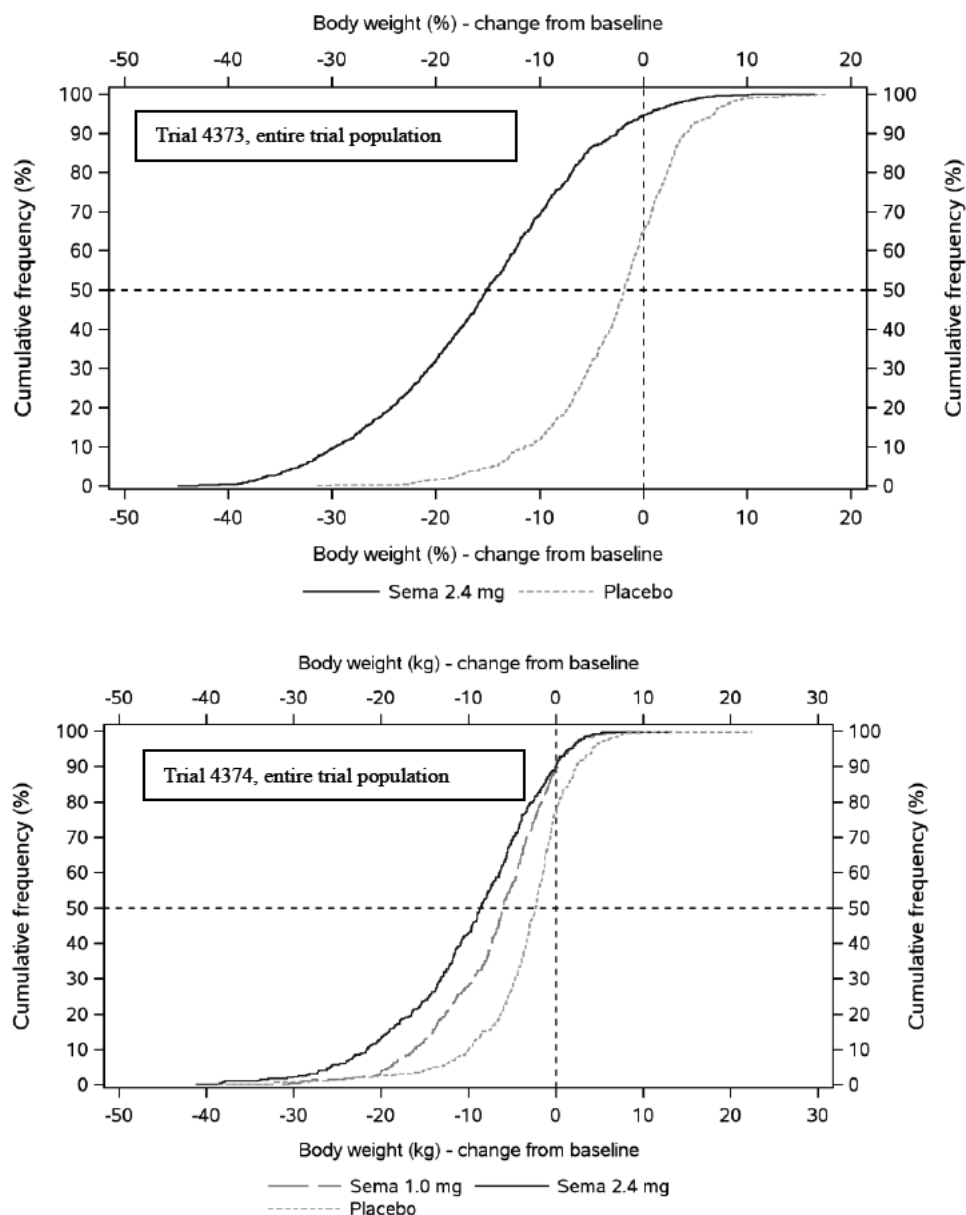
Mean baseline body weight: 99.8 kg

For results addressing the hypothetical estimand, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.21, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.21

For results in kg, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.15, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.15

セマグルチド 2.4 mg 群の体重減少率 (%) の分布は、プラセボ群の分布と比較して左方ヘシフトしており、体重減少のみられた全範囲（外れ値を除く）において累積度数はセマグルチド 2.4 mg 群で高く、体重減少が認められた被験者の割合はプラセボ群（約 60%~80%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（約 90%~95%）で高かった（図 2.7.3.3-6）。4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群で体重減少が認められた被験者の割合は約 90%であった。

図 2.7.3.3-6 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) –累積分布関数–in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)



Observed data from in-trial period.

For results in % using the on-treatment period, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.17, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.17

For results in kg, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figures 14.2.6, 14.2.18, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Figures 14.2.6, 14.2.18.

いずれの試験でも、ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) の群差の推定値に基づく、体重減少率 (%) はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった (図 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-10)。4374 試験では、ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) の群差の推定値に基づく、体重減少率 (%) はセマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった。

仮想 estimand を用いて検討した治療効果は、治療方針 estimand 用いて検討した治療効果と比較して大きかった (表 2.7.3.3-10)。ベースラインから 68 週までの体重減少率 (減少量) は、プラセボ群 [2.44~3.07% (2.70~3.13 kg)] と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 [10.64~16.86% (10.61~17.36 kg)] で大きかった [表 2.7.3.3-10 及び 4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.22, 4374 試験

(Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.22]。4374 試験では、ベースラインから 68 週までの体重減少率（減少量）は、セマグルチド 1.0 mg 群 [7.55% (7.48 kg)] と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

表 2.7.3.3-10 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) –解析結果–治療方針 estimand 及び仮想 estimand (4373 及び 4374 試験)

	Trial 4373 Without T2D		Trial 4374 With T2D		
	Sema 2.4 mg N=1306	Placebo N=655	Sema 2.4 mg N=404	Sema 1.0 mg N=403	Placebo N=403
Treatment policy estimand					
Est. Change from baseline (%)	-14.85	-2.41	-9.64	-6.99	-3.42
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI]	-12.44 [-13.37; -11.51]		-6.21 [-7.28; -5.15]		
ETD (sema 2.4 mg – sema 1.0 mg) [95% CI]	/		-2.65 [-3.66; -1.64]		
Hypothetical estimand					
Est. Change from baseline (%)	-16.86	-2.44	-10.64	-7.55	-3.07
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI]	-14.42 [-15.29; -13.55]		-7.57 [-8.56; -6.58]		
ETD (sema 2.4 mg – sema 1.0 mg) [95% CI]	/		-3.09 [-4.08; -2.10]		

N: number of subjects in FAS. ETD: estimated treatment difference. CI: Confidence interval.

For results in kg, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.14, 14.2.22, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Tables 14.2.14, 14.2.22.

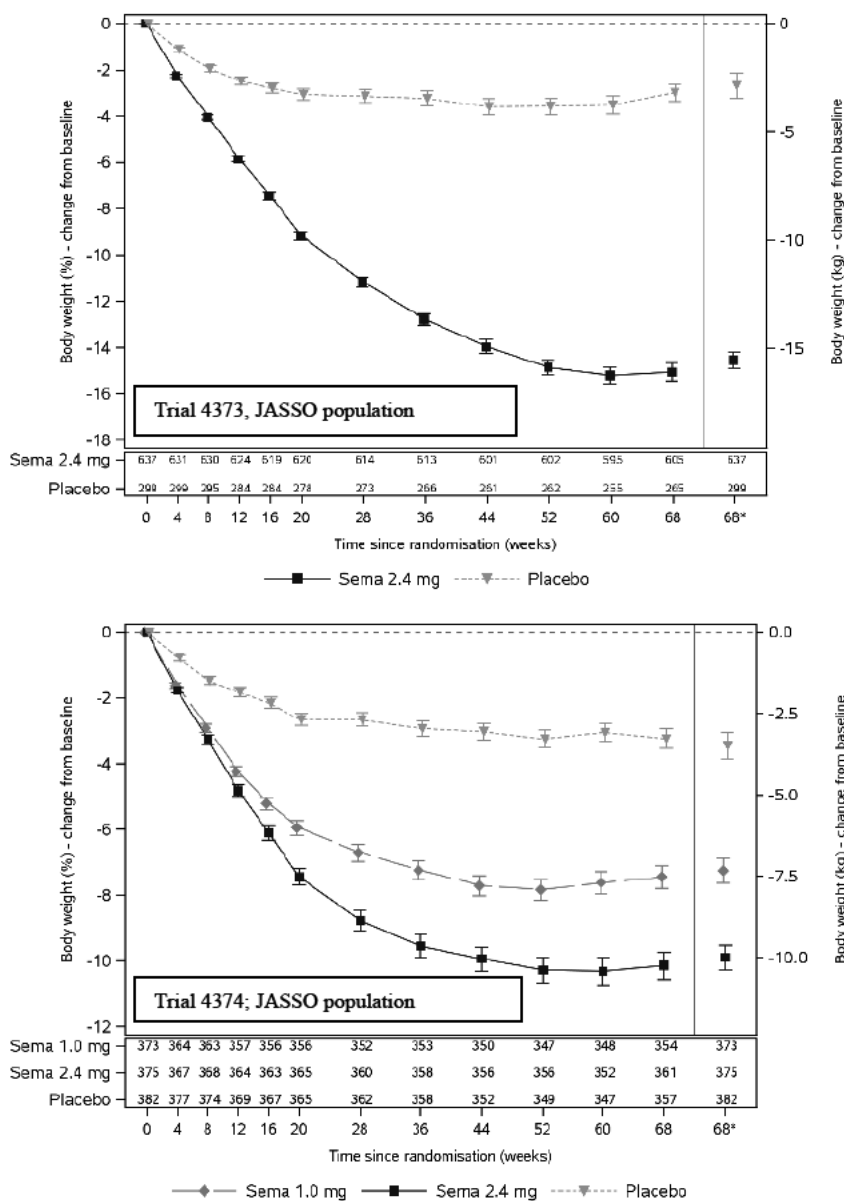
4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 及び 4374 試験のいずれでも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

各試験において、JASSO ガイドラインに基づく部分集団におけるベースラインの平均体重は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均体重（SD）は全集団のものと同様であった [4373 試験：106.8 (22.2) kg 及び 105.3 (21.9) kg、4374 試験：101.0 (21.6) kg 及び 99.8 (21.5) kg]（表 2.7.3.3-7、付録 2.7.3.6.1、表 3 及び付録 2.7.3.6.3、表 3）。

両試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインから 68 週までの体重減少率（%）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった（図 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-11）。また、4374 試験では、体重減少率（%）はセマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

図 2.7.3.3-7 ベースラインからの体重変化率 (%) の推移—治療方針 estimand—JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. *:Estimated means in % are from the primary and confirmatory secondary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

表 2.7.3.3-11 ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) —解析結果—治療方針 estimand—JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

	Trial 4373 Without T2D		Trial 4374 With T2D		
	Sema 2.4 mg N=637	Placebo N=299	Sema 2.4 mg N=375	Sema 1.0 mg N=373	Placebo N=382
Treatment policy estimand					
Est. change from baseline (%)	-14.55	-2.67	-9.90	-7.25	-3.44
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI]	-11.88 [-13.13; -10.64]		-6.46 [-7.54; -5.37]		
ETD (sema 2.4 mg – sema 1.0 mg) [95% CI]			-2.65 [-3.69; -1.61]		

N: number of subjects in FAS. ETD: estimated treatment difference. CI: Confidence interval.
Analysis of data from in-trial period.

2.7.3.3.2.1.1 食事及び身体活動量の増加に関するアドヒアランス

4373 試験では、食事及び身体活動量の遵守状況を探索的エンドポイントとして含めた。被験者は食事摂取及び身体活動量を連日記録することとした。遵守状況は、記録を1回以上行った日数（週あたり）及び身体活動時間（分/週あたり）によって評価した。

いずれの投与群でも、食事摂取の連日記録への遵守状況は試験期間中に低下した。しかし、食事摂取の平均記録日数は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で多かった。

いずれの投与群でも、平均身体活動時間（分/週あたり）は、試験期間を通じて、推奨される活動時間（週 150 分）を上回った。セマグルチド 2.4 mg 群の平均身体活動時間（分）は、28 週頃に減少が認められたことを除き、68 週間の投与期間を通じて安定して推移した。プラセボ群の平均身体活動時間（分）は、ベースラインから 68 週にかけて徐々に減少し、試験期間を通じて、セマグルチド 2.4 mg 群よりも短かった [4373 試験 (Module 5.3.5.1) Figure 10-3, EOT Table 14.2.142]。

2.7.3.3.2.1.2 胃腸障害の有害事象を発現した被験者における体重減少

胃腸障害の有害事象が体重減少 [ベースラインから 68 週までの体重変化率 (%)] に及ぼす影響を検討するため、2つの部分集団（以下の有害事象を発現した被験者と発現しなかった被験者）の記述統計量を提示した。

- 胃腸障害の有害事象
- 「悪心」、「嘔吐」及び/又は「下痢」（高頻度に発現した胃腸障害の有害事象）

4373、4374 及び 4382 試験では、上記の部分集団間で体重減少に明らかな違いはなく、体重減少に対する胃腸障害の有害事象の発現による影響は認められなかった（付録 2.7.3.6.7、表 27～表 32）。

2.7.3.3.2.1.3 体重の欠測データの評価

4373、4374 及び 4382 試験では、事前に規定した感度分析を実施し、欠測データに関する仮定の影響について、主要解析に基づく結論の安定性を評価した。さらに、主要解析の解釈に関連する傾向を検出するため、グラフを用いて欠測データを評価した。

いずれの感度分析でも、主要解析に基づく結論の安定性が裏付けられた。欠測データには予測されない傾向はみられなかった。詳細は各試験の治験総括報告書に示す [4373 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.3.1.3、4374 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.3.1.3、4382 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.3.1.3]。

2.7.3.3.2.2 体重レスポンス

4382 試験（東アジア試験）

プライマリーエンドポイント（ベースラインから 68 週までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合）について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性及びプラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の優越性が検証された（表 2.7.3.2-1）。

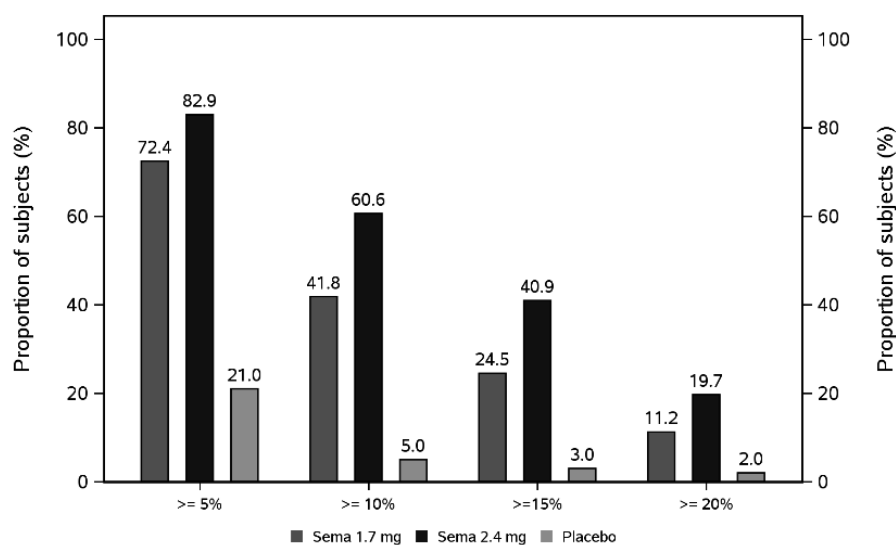
4382 試験では、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群（21.0%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（82.9%）及びセマグルチド 1.7 mg 群（72.4%）で高かった（[図 2.7.3.3-8](#)）。オッ

ズ比に基づく、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間ならびにセマグルチド 1.7 mg 群とプラセボ群との間で統計的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-12）。

ベースラインから 68 週までに 10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で高く、これらの達成に関するオッズ比はセマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持する結果であった（検証的セカンダリーエンドポイントである 10%及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合についてはプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった）（表 2.7.3.3-12）。5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった（図 2.7.3.3-8）。

仮想 estimand（on-treatment 観察期間）を用いた評価では、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 83.3%、72.0%及び 21.4%であった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.38〕。仮想 estimand の他の結果については治験総括報告書に提示した〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.37～14.2.43〕。

図 2.7.3.3-8 ベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合
—in-trial 観察期間（4382 試験）



Observed data from in-trial period.

For results for the on-treatment period, see Trial 4382 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.42

表 2.7.3.3-12 68 週における 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少の達成に関するオッズー治療方針 estimand (4382 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight loss >= 5%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	2.67		
Sema 2.4 mg	199	193	5.23		
Placebo	101	100	0.24		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			21.72	[11.27; 41.86]	<0.0001
Sema 1.7 mg / Placebo			11.08	[5.53; 22.22]	<0.0001
Body weight loss >= 10%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	0.64		
Sema 2.4 mg	199	193	1.50		
Placebo	101	100	0.05		
Treatment odds ratio					
Sema 1.7 mg / Placebo			13.57	[5.01; 36.74]	<0.0001
Sema 2.4 mg / Placebo			31.67	[12.15; 82.58]	<0.0001
Body weight loss >= 15%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	0.26		
Sema 2.4 mg	199	193	0.62		
Placebo	101	100	0.03		
Treatment odds ratio					
Sema 1.7 mg / Placebo			10.02	[2.87; 34.94]	0.0003
Sema 2.4 mg / Placebo			23.59	[7.13; 78.01]	<0.0001
Body weight loss >= 20%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	0.10		
Sema 2.4 mg	199	193	0.21		
Placebo	101	100	0.02		
Treatment odds ratio					
Sema 1.7 mg / Placebo			5.67	[1.21; 26.48]	0.0274
Sema 2.4 mg / Placebo			11.67	[2.74; 49.77]	0.0009

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

4373 及び 4374 試験では、プライマリーエンドポイント (ベースラインから 68 週までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合) について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された (表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3)。

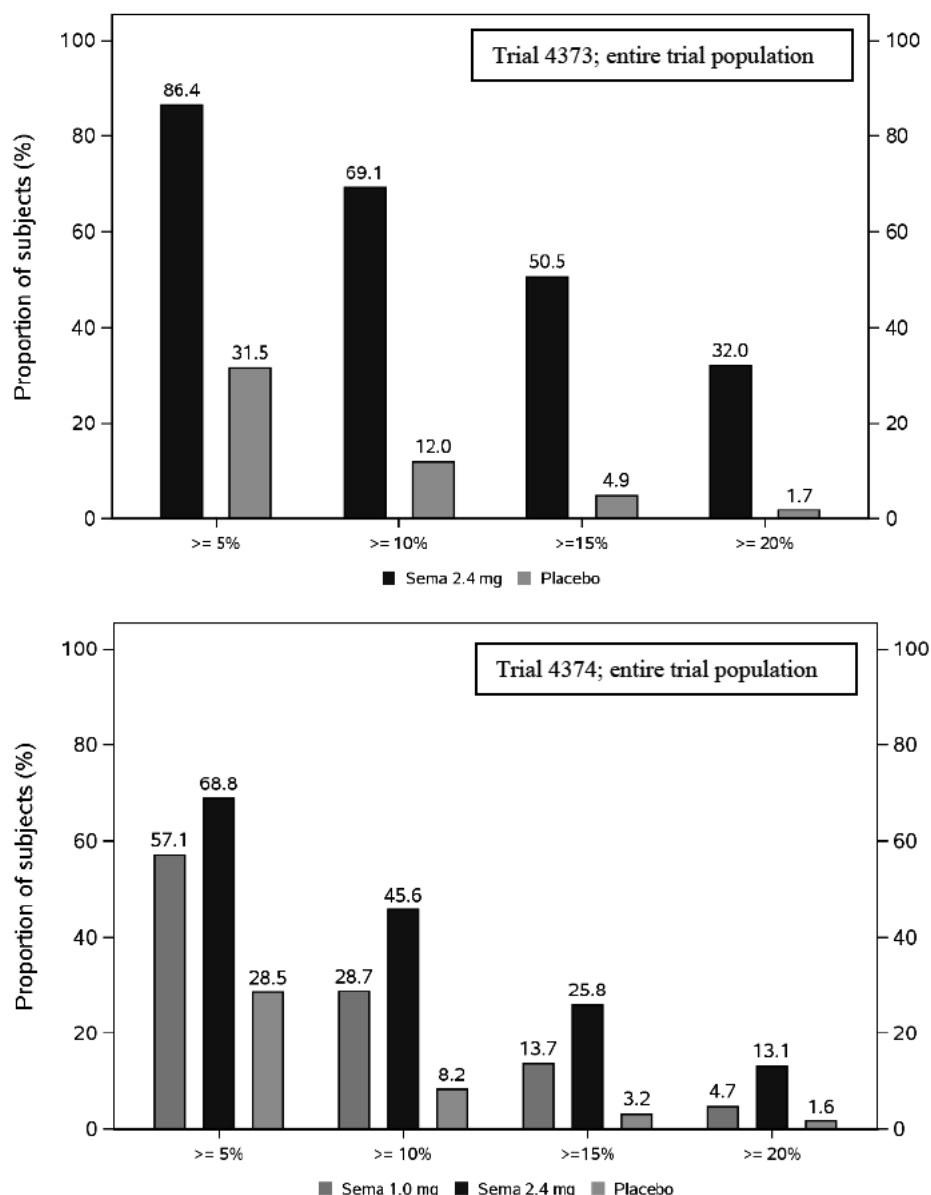
両試験では、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 28.5~31.5%であったのに対しセマグルチド 2.4 mg 群では 68.8~86.4%であり (図 2.7.3.3-9)、オッズ比に基づくとセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に高かった (表 2.7.3.3-13)。

ベースラインから 68 週までに 10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高く、これらの達成に関するオッズ比はセマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった (検証的セカンダリーエンドポイントである 10%及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合についてはプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった) (図 2.7.3.3-9)。

また、4374 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群で 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群と比較して高く、これらの達成に関するオッズ比はセマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった (図 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-13)。

仮想 estimand (on-treatment 観察期間) を用いた評価では、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 73.2~92.4%、セマグルチド 1.0 mg 群 (4374 試験) で 59.2%、プラセボ群で 27.6~33.1%であった [4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.38、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.38]。仮想 estimand の他の結果については治験総括報告書に提示した [4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.37~14.2.43、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.37~14.2.43]。

図 2.7.3.3-9 ベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合 -in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)



Observed data from in-trial period.

For results for the on-treatment period, see Trial 4373 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.42, Trial 4374 (M 5.3.5.1), EOT Figure 14.2.42.

表 2.7.3.3-13 68 週における 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少の達成に関するオッズー治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight loss >= 5%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1212	5.03		
Placebo	655	577	0.45		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			11.22	[8.88;14.19]	<0.0001
Body weight loss >= 10%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1212	1.95		
Placebo	655	577	0.13		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			14.68	[11.08;19.44]	<0.0001
Body weight loss >= 15%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1212	0.92		
Placebo	655	577	0.05		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			19.26	[12.89;28.76]	<0.0001
Body weight loss >= 20%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1212	0.42		
Placebo	655	577	0.02		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			26.89	[14.18;50.96]	<0.0001
Trial 4374	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight loss >= 5%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg		403	380	1.28	
Sema 2.4 mg		404	388	2.08	
Placebo		403	376	0.43	
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo				4.88	[3.58; 6.64]
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg				1.62	[1.21; 2.18]
Body weight loss >= 10%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg		403	380	0.39	
Sema 2.4 mg		404	388	0.80	
Placebo		403	376	0.11	
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo				7.41	[4.89; 11.24]
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg				2.07	[1.53; 2.80]
Body weight loss >= 15%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg		403	380	0.15	
Sema 2.4 mg		404	388	0.33	
Placebo		403	376	0.04	
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo				7.65	[4.11; 14.22]
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg				2.17	[1.50; 3.15]
Body weight loss >= 20%					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg		403	380	0.05	
Sema 2.4 mg		404	388	0.14	
Placebo		403	376	0.02	
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo				6.84	[2.86; 16.33]
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg				2.83	[1.64; 4.90]

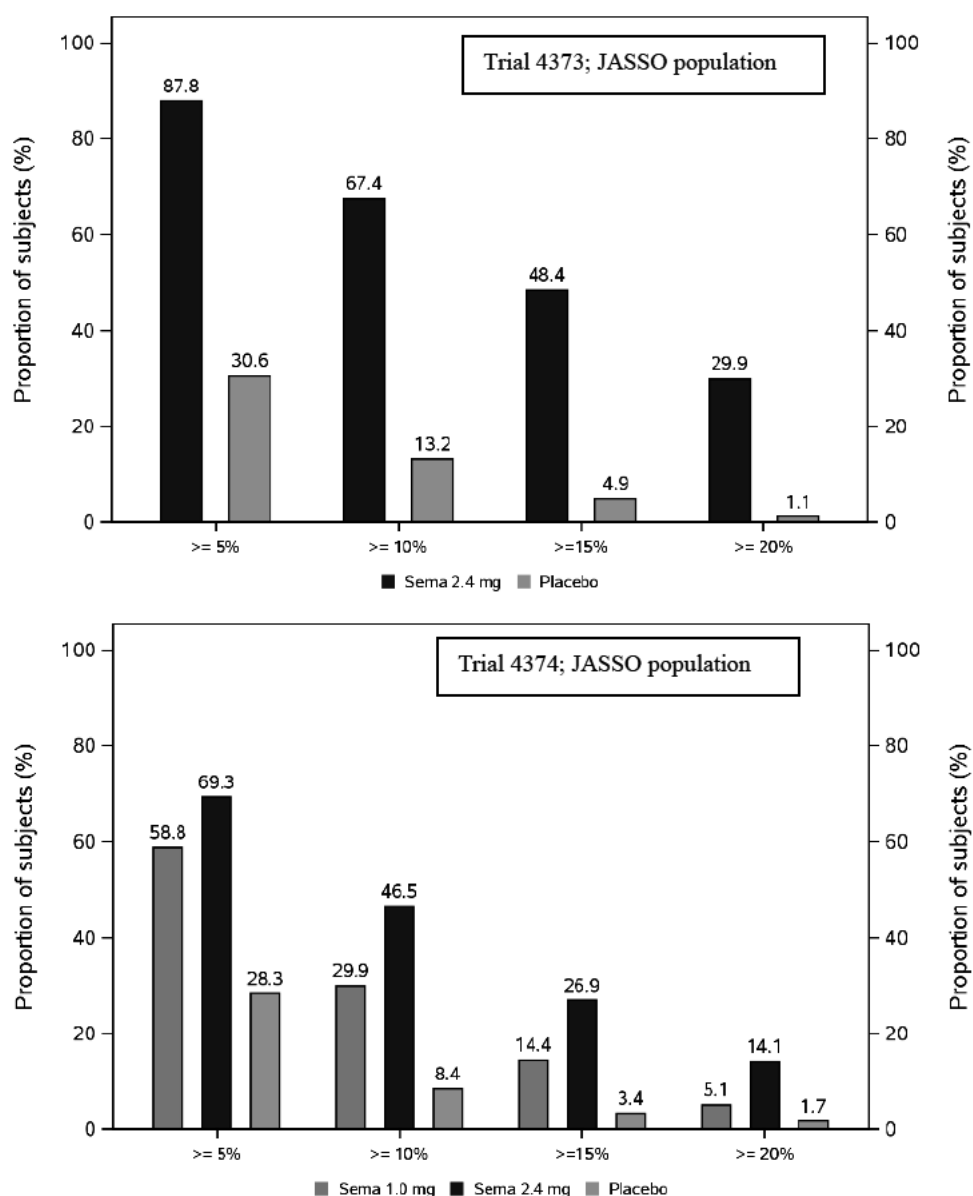
FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 及び 4374 試験のいずれでも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

各試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった（図 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-14）。また、4374 試験では、5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。

図 2.7.3.3-10 ベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合
—in-trial 観察期間—JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）



Observed data from in-trial period.

表 2.7.3.3-14 68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズー治療方針 estimand
ーJASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373 JASSO population	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	605	5.97		
Placebo	299	265	0.43		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			13.85	[9.79;19.60]	<0.0001

Trial 4374 JASSO population	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	354	1.37		
Sema 2.4 mg	375	361	2.14		
Placebo	382	357	0.43		
Treatment odds ratio					
Primary comparison					
Sema 2.4 mg / Placebo			5.04	[3.66; 6.93]	<0.0001
Supportive secondary comparison					
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.56	[1.15; 2.12]	0.0043

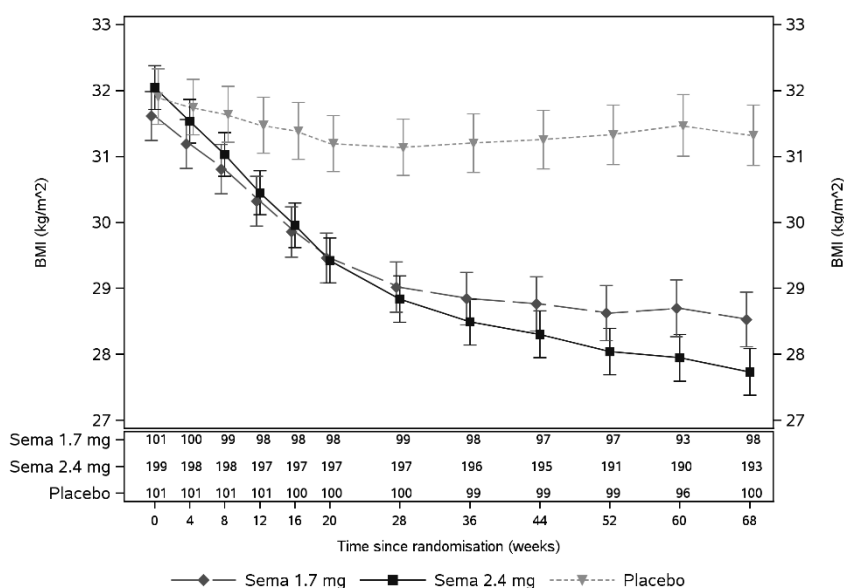
FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval

2.7.3.3.2.3 BMI

4382 試験 (東アジア試験)

4382 試験のベースラインの平均 BMI は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均 BMI (SD) は 31.9 (4.3) kg/m²であった。BMI の低下 (図 2.7.3.3-11) は、体重減少を反映し 2.7.3.3.2.1 項に示した体重減少と同様の傾向がみられた。

図 2.7.3.3-11 BMI の推移ーin-trial 観察期間 (4382 試験)



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

ベースラインから 68 週までの BMI の低下量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 4.21 kg/m²、セマグルチド 1.7 mg 群で 3.10 kg/m² 及びプラセボ群で 0.61 kg/m² であり、プラセボとの群差の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持する結果であった (表 2.7.3.3-15)。また、BMI の低下量は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

仮想 estimand を用いた検討でも同様の結果であった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.48]。

表 2.7.3.3-15 ベースラインから 68 週までの BMI (kg/m²) の変化量—解析結果—治療方針 estimand (4382 試験)

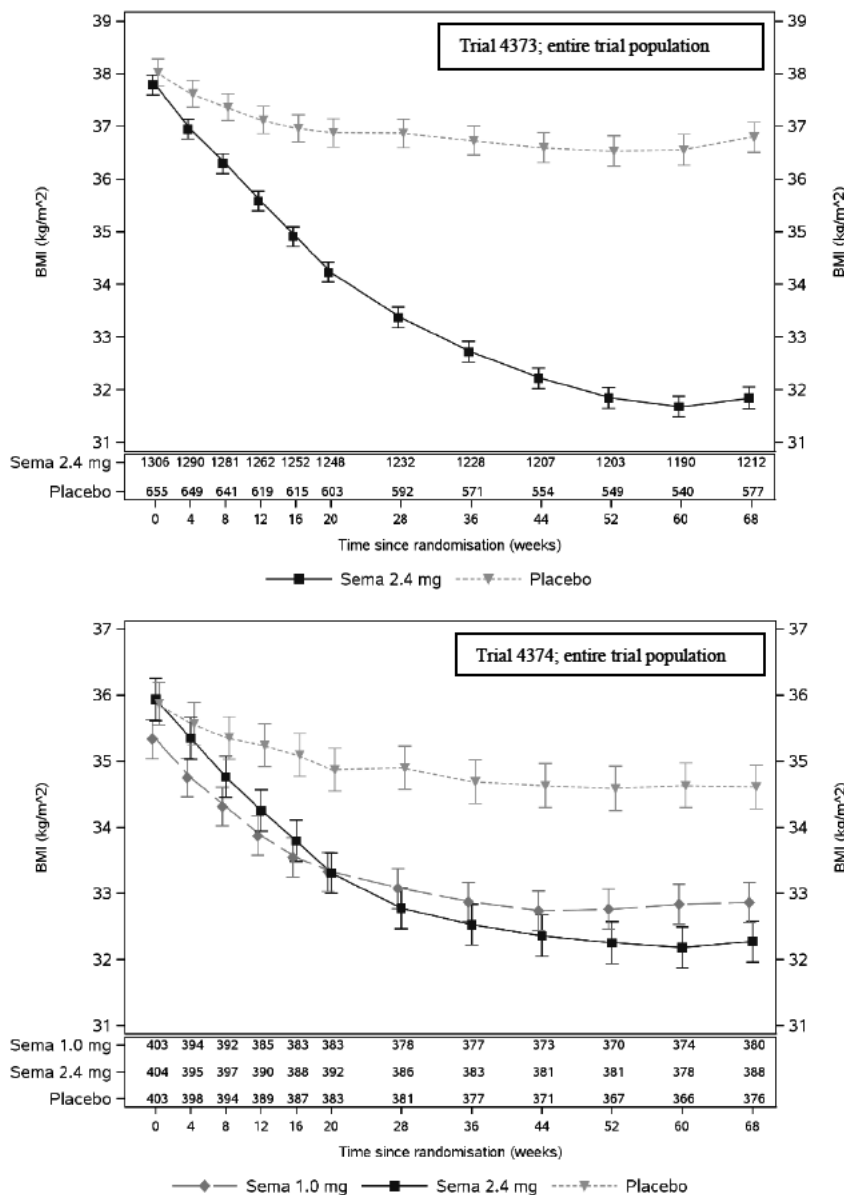
	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	28.80		
Sema 2.4 mg	199	193	27.69		
Placebo	101	100	31.29		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	-3.10		
Sema 2.4 mg	199	193	-4.21		
Placebo	101	100	-0.61		
Treatment difference					
Sema 1.7 mg - Placebo			-2.49	[-3.17; -1.82]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Placebo			-3.60	[-4.18; -3.01]	<0.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

各試験のベースラインの平均 BMI は投与群間で同程度であった。試験対象集団全体の平均体重 (SD) は、4373 試験 [37.9 (6.7) kg/m²] と比較して 4374 試験 [35.7 (6.3) kg/m²] でやや低かった (表 2.7.3.3-7)。両試験の BMI の低下 (図 2.7.3.3-12) は、体重減少を反映し 2.7.3.3.2.1 項に示した体重減少と同様の傾向がみられた。

図 2.7.3.3-12 BMI の推移—in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

両試験では、ベースラインから 68 週までの BMI の低下量は、プラセボ群 (0.92~1.25 kg/m²) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (3.51~5.54 kg/m²) で大きく、群差 (セマグルチド 2.4 mg-プラセボ) の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった (表 2.7.3.3-16)。また、4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群におけるベースラインから 68 週までの BMI の低下量は 2.54 kg/m² であり、群差 (セマグルチド 2.4 mg-セマグルチド 1.0 mg) の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった。

仮想 estimand を用いた検討でも同様の結果であった [4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.48、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.48]。

表 2.7.3.3-16 ベースラインから 68 週までの BMI (kg/m²) の変化量—解析結果—治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1212	32.33		
Placebo	655	577	36.94		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1212	-5.54		
Placebo	655	577	-0.92		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-4.61	[-4.96; -4.27]	<0.0001
Trial 4374	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	403	380	33.17		
Sema 2.4 mg	404	388	32.20		
Placebo	403	376	34.46		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	403	380	-2.54		
Sema 2.4 mg	404	388	-3.51		
Placebo	403	376	-1.25		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-2.26	[-2.63; -1.88]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.97	[-1.33; -0.61]	<0.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

各試験において、JASSO ガイドラインに基づく部分集団におけるベースラインの平均 BMI は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均 BMI (SD) は全集団のものと同様であった [4373 試験 : 38.2 (6.8) kg/m² 及び 37.9 (6.7) kg/m²、4374 試験 : 36.0 (6.4) kg/m² 及び 35.7 (6.3) kg/m²] (表 2.7.3.3-7、付録 2.7.3.6.1、表 3 及び付録 2.7.3.6.3、表 3)。

両試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、BMI の低下量 (平均) は、プラセボ群 (1.2 kg/m²) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (3.7~5.6 kg/m²) で大きかった (表 2.7.3.3-17)。さらに、4374 試験では、BMI の低下量 (平均) は、セマグルチド 1.0 mg 群 (2.7 kg/m²) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

表 2.7.3.3-17 BMI (kg/m²) –記述統計量–in-trial 観察期間–JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373 JASSO population		Sema 2.4 mg	Placebo	
Number of subjects		637	299	
Visit 2 (week 0)				
N		637	299	
Mean (SD)		38.0 (6.8)	38.6 (6.6)	
Visit 24 (week 68)				
N		605	265	
Mean (SD)		32.1 (6.9)	37.2 (6.7)	
<change from baseline>				
Visit 24 (week 68)				
N		605	265	
Mean (SD)		-5.6 (3.6)	-1.2 (2.5)	
Trial 4374 JASSO population		Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects		373	375	382
Visit 2 (week 0)				
N		373	375	382
Mean (SD)		35.7 (6.0)	36.3 (6.5)	36.1 (6.6)
Visit 24 (week 68)				
N		354	361	357
Mean (SD)		33.1 (6.0)	32.5 (6.2)	34.9 (6.4)
<change from baseline>				
Visit 24 (week 68)				
N		354	361	357
Mean (SD)		-2.7 (2.4)	-3.7 (3.1)	-1.2 (2.2)

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, Observed data from in-trial period

2.7.3.3.2.4 ウエスト周囲長

4382 試験 (東アジア試験)

本試験では、ウエスト周囲長を2つの方法、すなわち、1) 肋骨下縁と腸骨上縁の中点を通る腹囲を測定する方法 (検証的セカンダリーエンドポイントに使用、以下、「グローバル基準測定」) と、2) JASSO ガイドラインで規定された方法で測定する方法 (補足的セカンダリーエンドポイントに使用、以下、「JASSO 基準測定」) で測定した。本概要には、4373 及び 4374 試験でも用いたグローバル基準測定に関する結果を主に記載する。

4382 試験では、検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の変化量について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性及びプラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の優越性が検証された (表 2.7.3.2-1)。

ベースラインのウエスト周囲長の平均は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均 (SD) は 103.2 (10.7) cm であった (表 2.7.3.3-4)。4382 試験で認められたウエスト周囲長の減少 (図 2.7.3.3-13) は、体重減少を反映し 2.7.3.3.2.1 項に示した体重減少と同様の傾向がみられた。

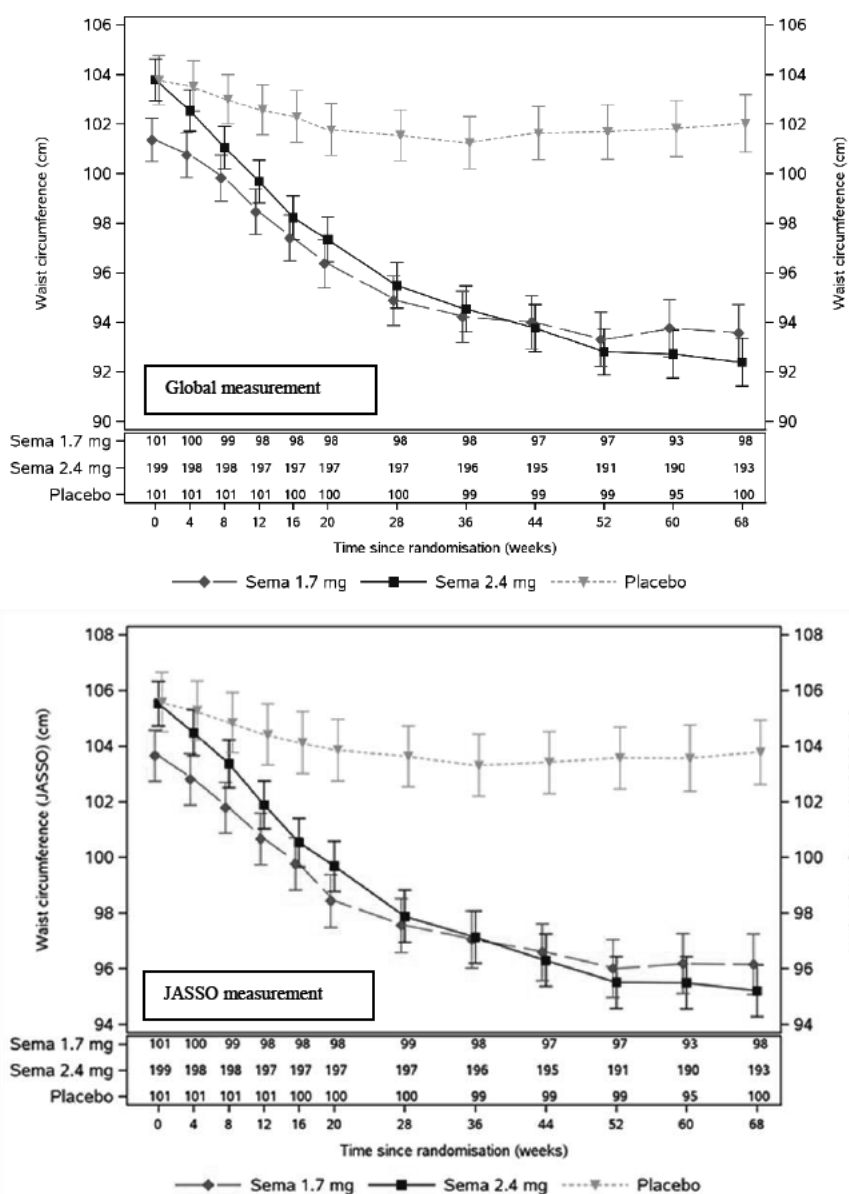
4382 試験では、ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の減少量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 11.05 cm、セマグルチド 1.7 mg 群で 7.66 cm 及びプラセボ群で 1.79 cm であった。ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の変化量の群差の推定値に基づく、ウエスト周囲長の減少量はプラセボ群

と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で、ならびにプラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群で統計的に有意に大きかった (表 2.7.3.3-18)。また、ウエスト周囲長の減少量は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

仮想 estimand を用いた検討でも同様の結果であった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.60]。

JASSO 基準測定を用いた検討でも同様の結果であった [図 2.7.3.3-13、表 2.7.3.3-18 及び 4382 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.3.4.4]。

図 2.7.3.3-13 ウエスト周囲長の推移—in-trial 観察期間—グローバル基準測定及び JASSO 基準測定 (4382 試験)



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

表 2.7.3.3-18 ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長 (cm) の変化量—解析結果—
治療方針 estimand (4382 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
<Global measurement>					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	95.51		
Sema 2.4 mg	199	193	92.12		
Placebo	101	100	101.38		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	-7.66		
Sema 2.4 mg	199	193	-11.05		
Placebo	101	100	-1.79		
Treatment difference					
Sema 1.7 mg - Placebo			-5.87	[-7.83; -3.91]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Placebo			-9.26	[-10.96; -7.56]	<0.0001
<JASSO measurement>					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	97.63		
Sema 2.4 mg	199	193	94.95		
Placebo	101	100	103.20		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	-7.44		
Sema 2.4 mg	199	193	-10.12		
Placebo	101	100	-1.87		
Treatment difference					
Sema 1.7 mg - Placebo			-5.57	[-7.24; -3.90]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Placebo			-8.25	[-9.70; -6.81]	<0.0001

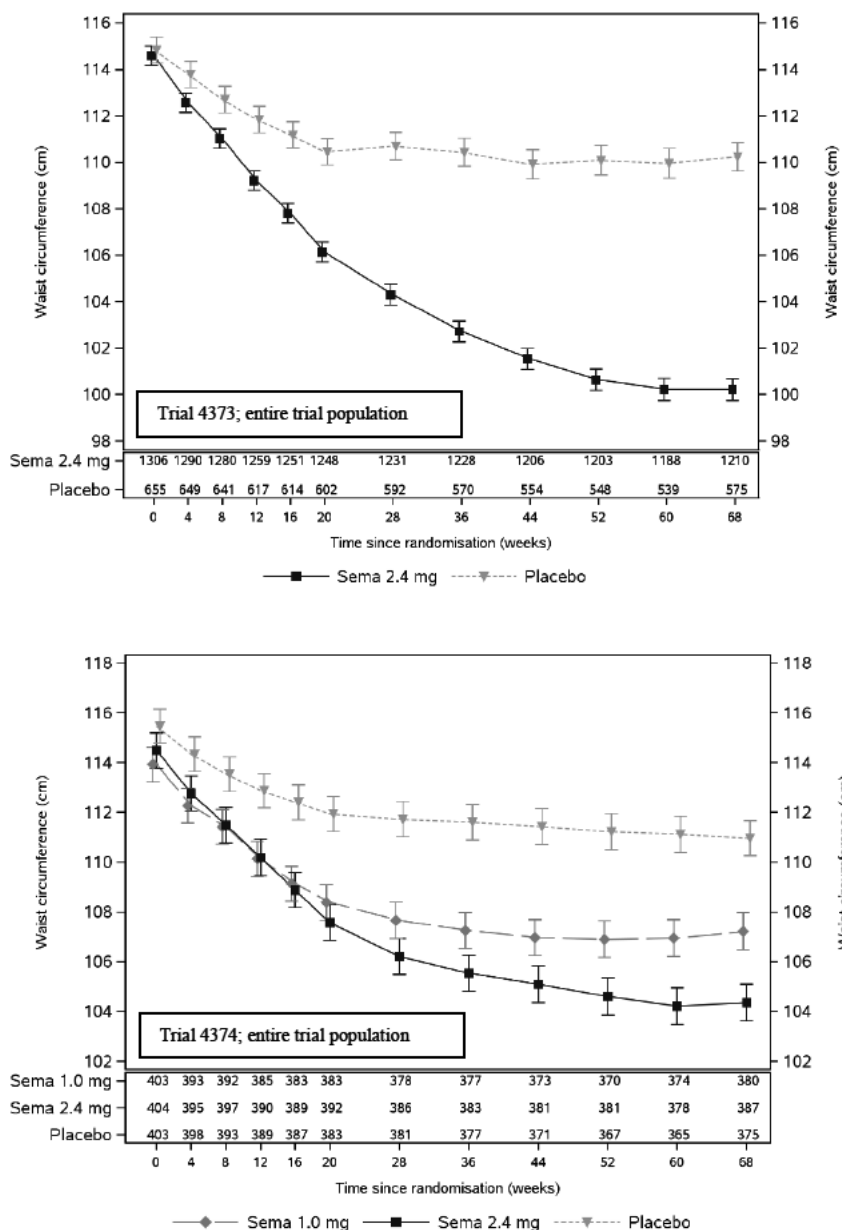
FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

4373 及び 4374 試験では、検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の変化量について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が示された (表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3)。

両試験では、ベースラインのウエスト周囲長の平均は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均 (SD) は 4373 試験 [114.7 (14.6) cm] 及び 4374 試験 [114.6 (14.1) cm] で同程度であった (表 2.7.3.3-7)。両試験で認められたウエスト周囲長の減少 (図 2.7.3.3-14) は体重減少を反映し 2.7.3.3.2.1 項に示した体重減少と同様の傾向がみられた。

図 2.7.3.3-14 ウエスト周囲長の推移—in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

両試験では、ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の減少量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 9.40~13.54 cm 及びプラセボ群で 4.13~4.52 cm であった。群差の推定値に基づく、ウエスト周囲長の減少量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった (表 2.7.3.3-19)。また、4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群におけるベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の減少量は 6.72 cm であり、群差 (セマグルチド 2.4 mg - セマグルチド 1.0 mg) の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった。

仮想 estimand を用いた検討でも同様の結果であった [4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.60、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.60]。

表 2.7.3.3-19 ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長 (cm) の変化量—解析結果—
治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1210	101.13		
Placebo	655	575	110.55		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	1306	1210	-13.54		
Placebo	655	575	-4.13		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-9.42	[-10.30; -8.53]	<0.0001
Trial 4374	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	403	380	107.92		
Sema 2.4 mg	404	387	105.23		
Placebo	403	375	110.11		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	403	380	-6.72		
Sema 2.4 mg	404	387	-9.40		
Placebo	403	375	-4.52		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-4.88	[-5.97; -3.79]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-2.69	[-3.72; -1.65]	<0.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

両試験において、JASSO ガイドラインに基づく部分集団におけるベースラインのウエスト周囲長の平均は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインのウエスト周囲長の平均は全集団のものと同様であった〔4373 試験：116.9 (14.5) cm 及び 114.7 (14.6) cm、4374 試験：115.3 (14.2) cm 及び 114.6 (14.1) cm〕（表 2.7.3.3-7、付録 2.7.3.6.1、表 3 及び付録 2.7.3.6.3、表 3）。

両試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ウエスト周囲長の減少量（平均）が、プラセボ群（4.1～4.4 cm）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（9.8～13.7 cm）で大きかった（表 2.7.3.3-20）。さらに、4374 試験では、ウエスト周囲長の減少量はセマグルチド 1.0 mg 群（7.1 cm）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

表 2.7.3.3-20 ウエスト周囲長 (cm) —記述統計量—in-trial 観察期間—JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373 JASSO population		Sema 2.4 mg	Placebo	
Number of subjects		637	299	
Visit 2 (week 0)				
N		637	299	
Mean (SD)		116.5 (14.4)	117.6 (14.5)	
Visit 24 (week 68)				
N		605	264	
Mean (SD)		102.4 (16.2)	112.8 (14.7)	
<change from baseline>				
Visit 24 (week 68)				
N		605	264	
Mean (SD)		-13.7 (9.3)	-4.4 (6.7)	
Trial 4374 JASSO population		Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects		373	375	382
Visit 2 (week 0)				
N		373	375	382
Mean (SD)		114.7 (14.1)	115.2 (14.4)	115.9 (14.0)
Visit 24 (week 68)				
N		354	360	356
Mean (SD)		107.8 (14.8)	104.9 (14.9)	111.5 (13.8)
<change from baseline>				
Visit 24 (week 68)				
N		354	360	356
Mean (SD)		-7.1 (6.9)	-9.8 (8.2)	-4.1 (6.5)

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation
Observed data from in-trial period

2.7.3.3.2.5 内臓脂肪面積 (4382 試験)

4382 試験では、補足的セカンダリーエンドポイントとして、CT スキャンで測定した内臓脂肪面積 (VFA) の変化量 (%、 cm^2) を日本人被験者のサブグループで評価した。

当該サブグループにおけるベースラインの VFA の平均は、プラセボ群 (179.3 cm^2) と比較してセマグルチド 1.7 mg 群 (158.5 cm^2) でやや小さく、全体の平均は 170.0 cm^2 であった (表 2.7.3.3-21)。いずれの群でも、ベースラインから 68 週までに VFA は減少した。VFA の減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きかった (表 2.7.3.3-22)。さらに、VFA の減少量は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きい傾向が認められた。

ベースラインの VFA と、JASSO ガイドラインに準じて測定されたベースラインのウエスト周囲長の間に正の相関が認められた (Pearson の相関係数 $r = 0.458$) [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.71]。

表 2.7.3.3-21 内臓脂肪面積 (CT スキャン) (cm²) –記述統計量–in-trial 観察期間–CT スキャンを実施したサブグループ (4382 試験)

	Sema 1.7 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	46	89	45	180
Visit 2 (week 0)				
N	45	86	43	174
Mean (SD)	158.5 (67.1)	171.4 (68.9)	179.3 (62.8)	170.0 (67.0)
Min ; Max	41.0 ; 340.5	30.8 ; 374.1	78.8 ; 301.3	30.8 ; 374.1
Visit 24 (week 68)				
N	45	87	43	
Mean (SD)	116.9 (56.6)	104.3 (62.7)	165.5 (64.9)	
Min ; Max	19.6 ; 336.7	4.6 ; 280.9	63.1 ; 332.2	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation,
CT: Computed tomography.
Observed data from in-trial period

表 2.7.3.3-22 内臓脂肪面積 (CT スキャン) のベースラインから 68 週までの変化量–解析結果–治療方針 estimand–CT スキャンを実施したサブグループ (4382 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Visceral Fat Area (cm ²)					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	46	45	125.70		
Sema 2.4 mg	89	87	104.53		
Placebo	45	43	159.02		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	46	45	-44.31		
Sema 2.4 mg	89	87	-65.49		
Placebo	45	43	-10.99		
Treatment difference					
Sema 1.7 mg - Placebo			-33.32	[-49.44; -17.20]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Placebo			-54.50	[-68.48; -40.52]	<0.0001
Visceral Fat Area (%)					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	46	45	77.84		
Sema 2.4 mg	89	87	59.95		
Placebo	45	43	93.11		
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	46	45	-22.16		
Sema 2.4 mg	89	87	-40.05		
Placebo	45	43	-6.89		
Treatment difference (%-points)					
Sema 1.7 mg - Placebo			-15.28	[-25.63; -4.93]	0.0038
Sema 2.4 mg - Placebo			-33.16	[-42.14; -24.18]	<0.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, CT: Computed tomography.
Analysis of data from in-trial period.

2.7.3.3.2.6 身体組成

4373 試験の米国人被験者のサブグループ (140 例) において、身体組成 (総脂肪量、除脂肪体重及び内臓脂肪量) のベースラインから 68 週までの変化を、補足的セカンダリーエンドポイントとして評

価した。内臓脂肪量は、特定の腹部領域の総腹部脂肪量から同じ腹部領域の皮下脂肪量を減じることにより算出した。

当該サブグループにおけるベースラインの身体組成（%及びkg）は、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。セマグルチド 2.4 mg 群では、総脂肪量〔群差の推定値：-3.29%（95%信頼区間：-4.94; -1.65）〕、-6.99 kg（95%信頼区間：-9.79; -4.19）〕、除脂肪体重〔群差の推定値：2.94%（95%信頼区間：1.40; 4.49）〕、-3.43 kg（95%信頼区間：-4.74; -2.13）〕及び内臓脂肪量〔群差の推定値：-1.98%（95%信頼区間：-3.69; -0.27）〕、-0.27 kg（95%信頼区間：-0.39; -0.15）〕において改善がみられた〔4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.64〕。セマグルチド 2.4 mg 群では、ベースラインから 68 週までに認められた体重減少に伴う脂肪量の減少は除脂肪体重の減少よりも大きく、プラセボ群と比較して身体組成が改善した。詳細は治験総括報告書に記載する〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.3.5.2〕。

2.7.3.3.3 糖代謝に対する有効性の結果—肥満に関連する合併症である 2 型糖尿病の改善

いずれの試験でも、セマグルチド 2.4 mg の投与により HbA1c 及び空腹時血糖値が低下し、糖代謝の改善が認められた。予想されたとおり、2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）で最も大きな HbA1c の低下がみられ、HbA1c のベースラインからの変化量について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。セマグルチドの投与では経口糖尿病薬を減量した被験者の割合が高かったことから、血糖に関するパラメータの改善が支持された。また、2 型糖尿病を有さない被験者においても糖代謝の改善がみられ、ベースライン時に pre-diabetes に分類されていた被験者のうち、68 週までに正常血糖まで改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。

2.7.3.3.3.1 HbA1c

4382 試験（東アジア試験、2 型糖尿病を有する又は有さない被験者）

ベースラインの平均 HbA1c は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均（SD）は 6.4（1.2）%であった（表 2.7.3.3-4）。平均 HbA1c は、ベースラインから 20 週にかけて、2 つのセマグルチド群では低下がみられ、プラセボ群においてもわずかな低下がみられた。2 つのセマグルチド群ではその HbA1c の低下は 68 週まで維持された（図 2.7.3.3-15）。2 型糖尿病の有無別のサブグループでは、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して 2 型糖尿病を有する被験者で HbA1c の低下量（平均）は大きかった（図 2.7.3.3-16）。

図 2.7.3.3-15 ベースラインからの HbA1c の変化量の推移—治療方針 estimand (4382 試験)

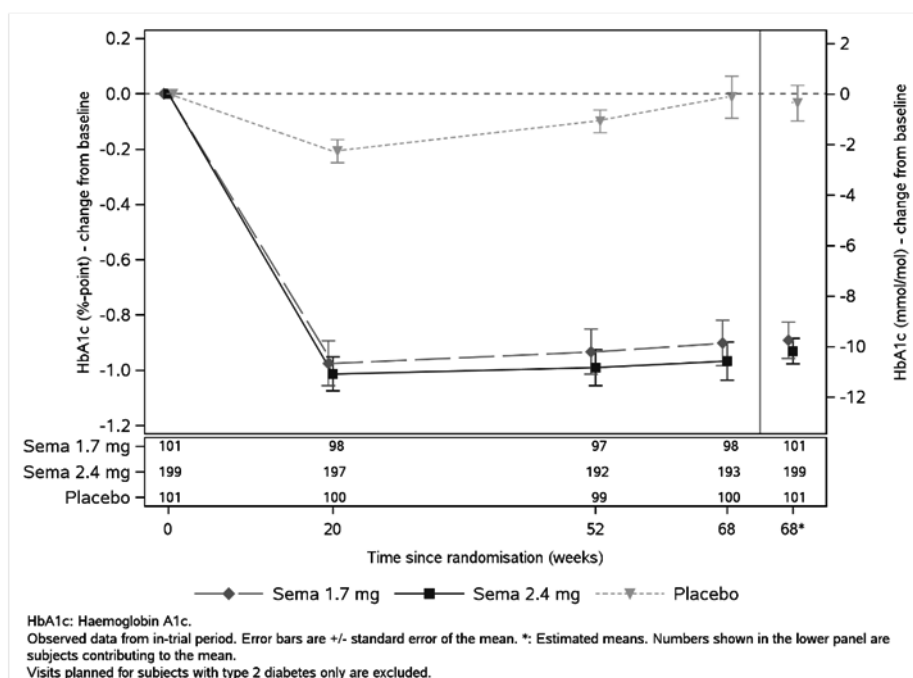
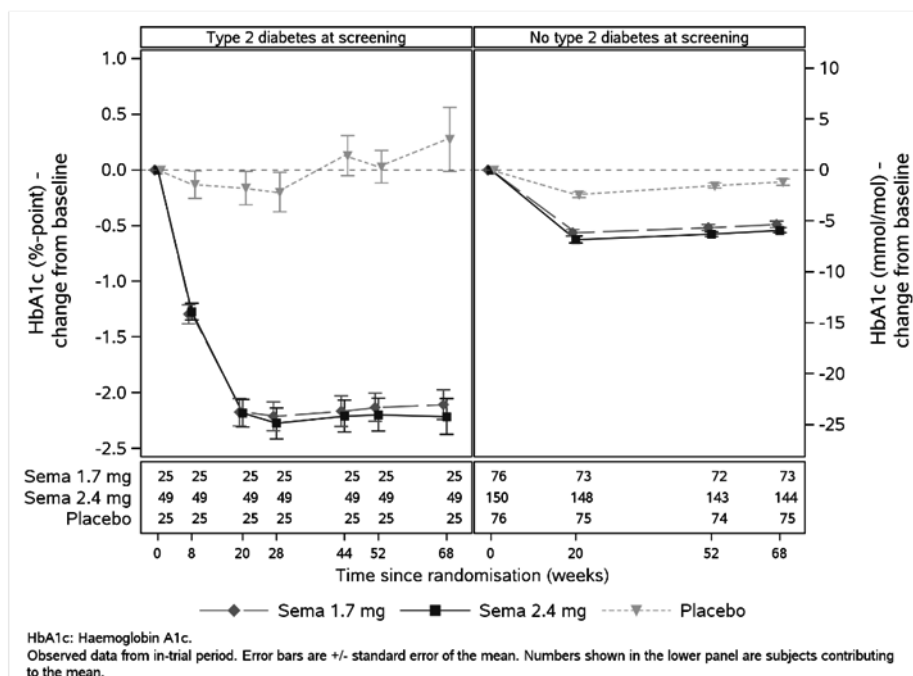


図 2.7.3.3-16 ベースラインからの HbA1c の変化量の推移—in-trial 観察期間—スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無別 (4382 試験)



4382 試験の全集団では、ベースラインから 68 週までの HbA1c の低下量（推定値）は、セマグルチド 2.4 mg 群で 0.93%、セマグルチド 1.7 mg 群で 0.89%及びプラセボ群で 0.03%であった。プラセボとの群差の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で-0.90%（95%信頼区間：-1.05; -0.74）、セマグルチド 1.7 mg 群で-0.86%（95%信頼区間：-1.04; -0.68）であり、それぞれ、セマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持する結果であった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.82〕。HbA1c の低下量に 2 つのセマグルチドの用量間で明らかな違いはみられなかったが、2 型糖尿病を有するサブグループ

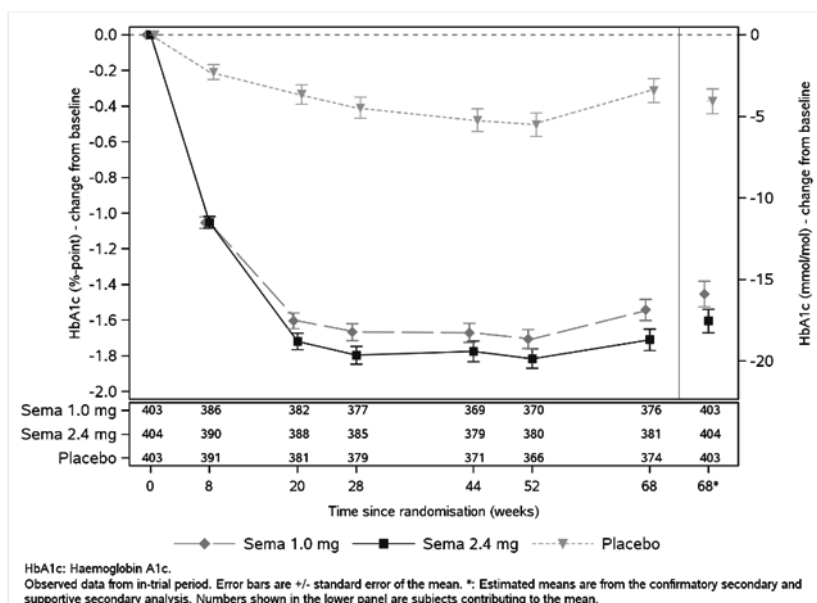
プでは、68週におけるHbA1cの平均はいずれの用量でも6.1%であり、糖尿病治療ガイドの「血糖正常化を目指す際の目標値」（6.0%未満）²²に近い値となっていた点は重要である。

4382試験の2型糖尿病を有するサブグループでは、68週にHbA1c 7.0%未満及び6.5%以下を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群でそれぞれ87.8%及び81.6%、セマグルチド 1.7 mg 群でそれぞれ96.0%及び88.0%、プラセボ群でそれぞれ4.0%及び4.0%であった。これらの達成に関するプラセボに対するオッズ比は、セマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持する結果であった〔4382試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.84〕。HbA1cの目標値を達成した被験者の割合に関して、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群の間に明らかな差は認められなかった。

4374 試験（国際共同試験、2型糖尿病を有する被験者）

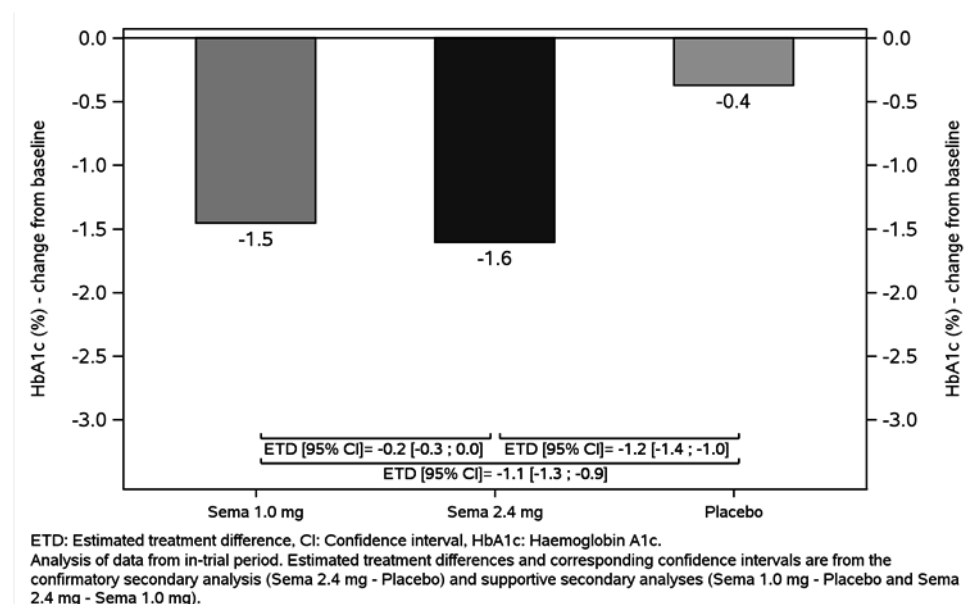
ベースラインの平均HbA1cは投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均（SD）は8.1（0.8）%であった（表 2.7.3.3-7）。セマグルチド 2.4 mg 群のHbA1cは投与開始後28週間に大きく低下し、その後の期間は比較的安定して推移し、52~68週にわずかに上昇した。プラセボ群のHbA1cもわずかな低下を示し、52~68週に上昇した（図 2.7.3.3-17）。

図 2.7.3.3-17 ベースラインからのHbA1cの変化量の推移—治療方針 estimand（4374 試験）



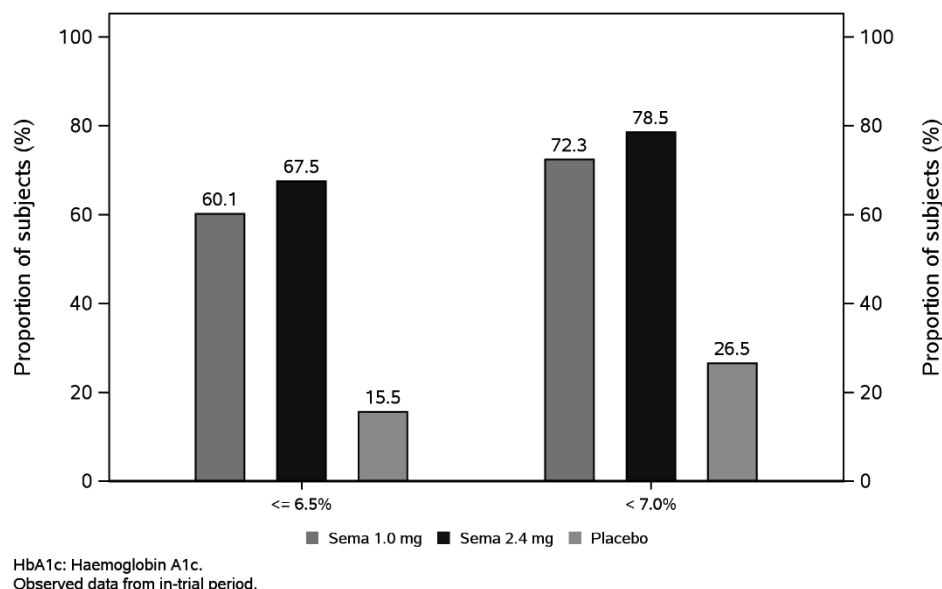
群差（セマグルチド 2.4 mg—プラセボ）の推定値に基づく、セマグルチド 2.4 mg とプラセボの差は統計的に有意であり（検証的セカンダリーエンドポイント）、セマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された〔表 2.7.3.2-3、図 2.7.3.3-18 及び 4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.67〕。

図 2.7.3.3-18 ベースラインから 68 週までの HbA1c の変化量 (%) – 治療方針 estimand (4374 試験)



HbA1c 7.0%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で高かった [図 2.7.3.3-19 及び 4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.72 (解析結果)]。

図 2.7.3.3-19 68 週に HbA1c の目標値を達成した被験者の割合 – in-trial 観察期間 (4374 試験)



68 週に 10%以上の体重減少かつ 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セマグルチド 2.4 mg 群で高かった (セマグルチド 2.4 mg 群 : 44.6%、プラセボ群 : 6.7%、in-trial 観察期間) [4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.74]。さらに、68 週に 15%以上の体重減少及び 7.0%未満の HbA1c を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった (セマグルチド 2.4 mg 群 : 25.7%、プラセボ群 : 2.9%) [4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table

14.2.77]。統計解析結果（オッズ比）は治験総括報告書に提示する〔4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.75, 14.2.78〕。

体重及び HbA1c のレスポonder基準を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった〔4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.74～14.2.79〕。

4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインの平均 HbA1c は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均（SD）は全集団のものと同様であった〔8.1（0.8）%及び8.1（0.8）%〕（表 2.7.3.3-7）。

JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、HbA1c の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で大きかった（表 2.7.3.3-23）。

表 2.7.3.3-23 ベースラインから 68 週までの HbA1c（%）の変化量－解析結果－治療方針 estimand－JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4374 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean (%) at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	6.57		
Sema 2.4 mg	375	355	6.46		
Placebo	382	355	7.72		
Change from baseline (%-points) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	-1.53		
Sema 2.4 mg	375	355	-1.64		
Placebo	382	355	-0.38		
Treatment difference (%-points)					
Sema 2.4 mg - Placebo			-1.26	[-1.44; -1.07]	<0.0001
Sema 1.0 mg - Placebo			-1.15	[-1.34; -0.96]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.11	[-0.30; 0.08]	0.2725

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Analysis of data from in-trial period.

4373 試験（国際共同試験、2 型糖尿病を有さない被験者）

予想されたとおり、ベースラインの平均 HbA1c は、2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）に比べ 2 型糖尿病を有さない被験者（4373 試験）で低値であった（表 2.7.3.3-7）。4373 試験では、ベースラインの平均 HbA1c は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均（SD）は 5.7（0.3）%であった。2 型糖尿病を有さない被験者でも、HbA1c の低下が認められたが、低下量は 2 型糖尿病を有する被験者と比較して小さかった。

いずれの投与群でも、ベースラインから 52 週にかけて HbA1c の低下がみられたが、その低下量はセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.71～14.2.73〕。ベースラインから 68 週までの HbA1c の低下量（推定値）は、セマグルチド 2.4 mg 群で 0.45%及びプラセボ群で 0.15%であった。群差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持

する結果であった [-0.29% (95%信頼区間: -0.32; -0.26)] [4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.74]。

4373 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた (治療方針 estimand)。

4373 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインの平均 HbA1c は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均 (SD) は全集団のものと同様であった [5.8 (0.3) % 及び 5.7 (0.3) %] (表 2.7.3.3-7)。ベースラインから 68 週までの HbA1c の低下量 (推定値) は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった [セマグルチド 2.4 mg 群: 0.50%、プラセボ群: 0.15%]。群差の推定値は -0.35% (95%信頼区間: -0.39; -0.30) であった (付録 2.7.3.6.2、表 15)。

2.7.3.3.3.2 空腹時血糖値

4382 試験 (東アジア試験、2 型糖尿病を有する又は有さない被験者)

4382 試験では、ベースラインの空腹時血糖値の平均は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均 (SD) は 111.7 (27.5) mg/dL であった (表 2.7.3.3-4)。

2 つのセマグルチド群では、空腹時血糖値はベースラインから 20 週にかけて低下し、その低下は 68 週まで維持された。プラセボ群でも、空腹時血糖値はベースラインから 20 週にかけてわずかに低下したが、その低下は 68 週までは維持されず、試験終了付近で上昇がみられた [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.85、Figure 14.2.91]。2 型糖尿病の有無別のサブグループでは、HbA1c の結果と同様、空腹時血糖値の低下量 (平均) は、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して 2 型糖尿病を有する被験者で大きかった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.92]。

全集団のベースラインから 68 週までの変化量 (推定値) は、セマグルチド 2.4 mg 群で -19.65 mg/dL、セマグルチド 1.7 mg 群で -17.84 mg/dL 及びプラセボ群で 2.16 mg/dL であった。プラセボとの群差の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で -21.81 mg/dL (95%信頼区間: -25.93; -17.68)、セマグルチド 1.7 mg 群では -20.00 mg/dL (95%信頼区間: -24.75; -15.25) であり、それぞれセマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持する結果であった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.93]。空腹時血糖値の低下量に 2 つのセマグルチドの用量間で明らかな違いはみられなかった。

4374 試験 (国際共同試験、2 型糖尿病を有する被験者)

4374 試験では、ベースラインの空腹時血糖値の平均は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均 (SD) は 155.4 (41.5) mg/dL であった (表 2.7.3.3-7)。

セマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群では、空腹時血糖値は投与開始後 20 週間に大きく低下し、その後の期間は比較的安定して推移し、52~68 週にわずかに上昇した。プラセボ群でも空腹時血糖値のわずかな低下がみられた [4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.82]。

空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (推定値) は、セマグルチド 2.4 mg 群で -37.98 mg/dL、プラセボ群で -1.37 mg/dL であった。群差 (セマグルチド 2.4 mg - プラセボ) の推定値は -36.61 mg/dL

(95%信頼区間：-43.19; -30.03) であり、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった〔4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.83〕。

セマグルチド 1.0 mg 群におけるベースラインから 68 週までの空腹時血糖値の変化量 (推定値) は-32.23 mg/dL であり、群差 (セマグルチド 2.4 mg-セマグルチド 1.0 mg) の推定値は-5.74 mg/dL (95%信頼区間：-12.37; 0.88) であった〔4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.83〕。

4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた (治療方針 estimand)。

4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインの空腹時血糖値の平均は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均 (SD) は全集団のものと同様であった〔155.2 (41.0) mg/dL 及び 155.4 (41.5) mg/dL〕 (表 2.7.3.3-7)。空腹時血糖値の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群で大きかった。空腹時血糖値のベースラインから 68 週までの変化量の平均 (SD) は、セマグルチド 2.4 mg 群で-39.4 (43.5) mg/dL、セマグルチド 1.0 mg 群で-38.6 (43.1) mg/dL、プラセボ群で-2.2 (52.3) mg/dL であった (付録 2.7.3.6.4、表 17)。

4373 試験 (国際共同試験、2 型糖尿病を有さない被験者)

予想されたとおり、ベースラインの空腹時血糖値の平均は、2 型糖尿病を有する被験者 (4374 試験) に比べ 2 型糖尿病を有さない被験者 (4373 試験) で低値であった。4373 試験では、ベースラインの空腹時血糖値の平均は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の平均 (SD) は 95.2 (10.6) mg/dL であった (表 2.7.3.3-7)。2 型糖尿病を有さない被験者でも、空腹時血糖値の低下が認められたが、低下量は 2 型糖尿病を有する被験者と比較して小さかった。

空腹時血糖値は、セマグルチド 2.4 mg 群ではベースラインから 52 週まで低下したが、プラセボ群では試験期間を通してほとんど変化はみられなかった〔4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.77〕。ベースラインから 68 週までの空腹時血糖値の変化量 (推定値) は、セマグルチド 2.4 mg 群で-8.35 mg/dL 及びプラセボ群で-0.48 mg/dL であった。群差 (セマグルチド 2.4 mg-プラセボ) の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持するものであった〔-7.87 mg/dL (95%信頼区間：-9.04; -6.70)〕〔4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.78〕。

4373 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた (治療方針 estimand)。

4373 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインの空腹時血糖値の平均は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均 (SD) は全集団のものと同様であった〔97.4 (11.2) mg/dL 及び 95.2 (10.6) mg/dL〕 (表 2.7.3.3-7)。

ベースラインから 68 週までの空腹時血糖値の変化量の平均 (SD) は、セマグルチド 2.4 mg 群で-10.3 (11.4) mg/dL、プラセボ群で 0.2 (15.0) mg/dL であった (付録 2.7.3.6.2、表 17)。

2.7.3.3.3 糖代謝の分類 (4373 及び 4382 試験)

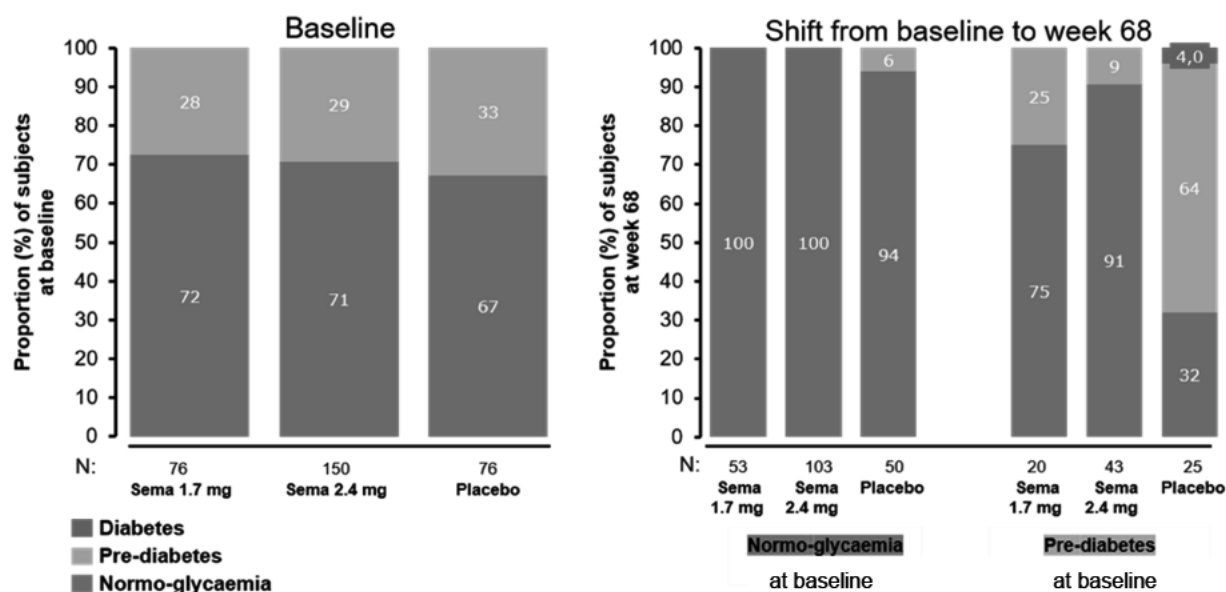
4373 試験 (すべての被験者) 及び 4382 試験 (2 型糖尿病を有さない被験者のみ) では、得られているすべての関連情報に基づき、ベースライン、24 週及び 68 週の糖代謝の分類 (正常血糖、pre-diabetes、2 型糖尿病; 米国糖尿病学会の定義に従う) を治験責任医師が評価した。

4382 試験 (東アジア試験、2 型糖尿病を有さない被験者のサブグループ)

4382 試験の 2 型糖尿病を有さない被験者では、ベースライン時に正常血糖又は pre-diabetes であった被験者の割合は 3 つの投与群で同程度であった。ベースライン時に pre-diabetes であった被験者のうち、68 週において正常血糖にシフトした被験者の割合は、プラセボ群 (32.0%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (90.7%) 及びセマグルチド 1.7 mg 群 (75.0%) で高かった (図 2.7.3.3-20)。

ベースライン時に正常血糖であった被験者のうち、68 週に pre-diabetes にシフトした被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群では認められず、プラセボ群ではその割合は 6.0% であった (図 2.7.3.3-20)。

図 2.7.3.3-20 糖代謝の分類—ベースラインからシフトした被験者の割合—in-trial 観察期間 (4382 試験、2 型糖尿病を有さない被験者)



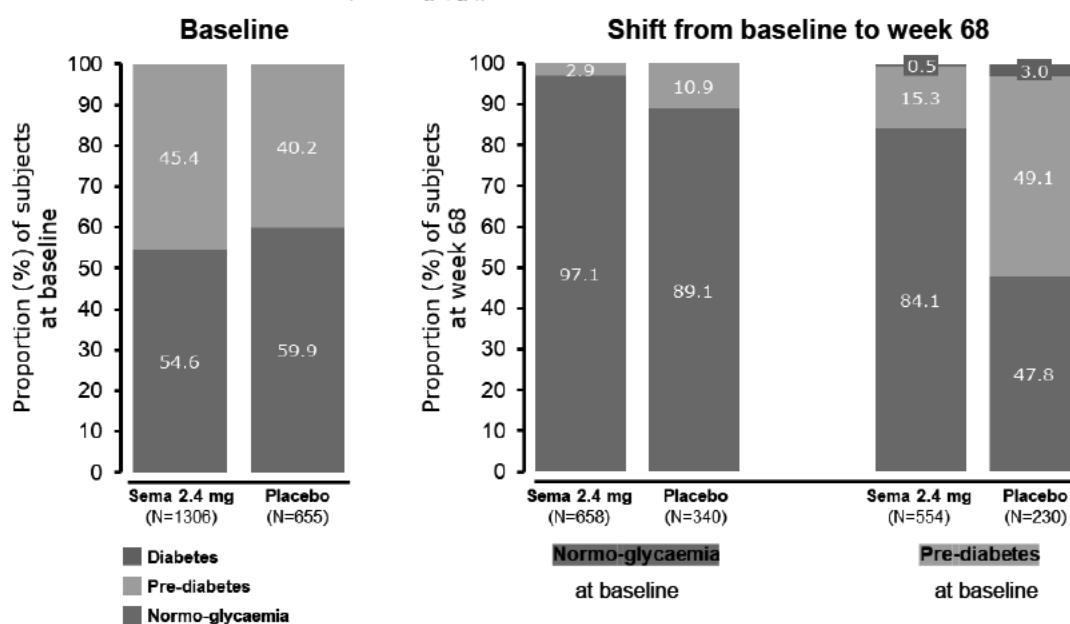
Observed data from the in-trial period. Proportions (%) are based on subjects with an observation at the visit.

4373 試験 (国際共同試験、2 型糖尿病を有さない被験者)

ベースライン時の糖代謝の分類が正常血糖及び pre-diabetes であった被験者の割合は、両投与群で同程度であった。ベースライン時に pre-diabetes であった被験者のうち、68 週において正常血糖にシフトした被験者の割合は、プラセボ群 (47.8%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (84.1%) で高かった (図 2.7.3.3-21)。

ベースライン時に正常血糖であった被験者のうち、68 週に pre-diabetes にシフトした被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群では少なく (約 3%)、プラセボ群ではその割合は 10.9% であった (図 2.7.3.3-21)。

図 2.7.3.3-21 糖代謝の分類—ベースラインからシフトした被験者の割合—in-trial 観察期間 (4373 試験)



Observed data from the in-trial period. Proportions (%) are based on subjects with an observation at the visit.

4373 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた。

JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースライン時に pre-diabetes であった被験者のうち、68 週までに正常血糖にシフトした被験者の割合は、プラセボ群 (43.0%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (83.2%) で高かった (付録 2.7.3.6.2、表 29)。ベースライン時に正常血糖であった被験者のうち、68 週において pre-diabetes にシフトした被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群では少なく (3.6%)、プラセボ群ではその割合は 14.9% であった (付録 2.7.3.6.2、表 29)。

2.7.3.3.3.4 糖尿病薬の使用 (4374 及び 4382 試験)

経口糖尿病薬を使用していた 2 型糖尿病を有する被験者において、ベースラインから 24 週まで及びベースラインから 68 週までの経口糖尿病薬の臨床的に意味のある変更 (減量、変更なし、増量) について、治験責任医師が評価した。

4382 試験 (東アジア試験、2 型糖尿病を有する被験者のサブグループ)

4382 試験のいずれの投与群でも、0~68 週にインスリンを投与された被験者はいなかった。

4382 試験の 2 型糖尿病を有する被験者のサブグループでは、ほとんどの被験者がベースラインから 68 週までの期間に経口糖尿病薬を使用した (セマグルチド 2.4 mg 群 : 79.6%、セマグルチド 1.7 mg 群 : 84.0%、プラセボ群 : 100%)。

経口糖尿病薬を減量した被験者の割合は、プラセボ群 (0%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (18.4%) 及びセマグルチド 1.7 mg 群 (8.0%) で高かった。さらに、経口糖尿病薬を増量した被験者の

割合は、プラセボ群 (28.0%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (6.1%) 及びセマグルチド 1.7 mg 群 (0%) で低かった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.144] 。

4374 試験 (国際共同試験、2 型糖尿病を有する被験者)

無作為割り付け後の試験期間中 (0~68 週) にインスリンを投与された被験者は少なかった (25 例)。このうち、on-treatment 観察期間中にインスリンを投与された被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群で 2 例 (0.5%)、セマグルチド 1.0 mg 群で 5 例 (1.2%)、プラセボ群で 18 例 (4.5%) であった。いずれの場合も、インスリンはレスキュー治療薬として投与された [4374 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.4.4] 。

大部分の被験者がベースラインから 68 週までの期間に経口糖尿病薬を使用した (セマグルチド 2.4 mg 群 : 94.9%、セマグルチド 1.0 mg 群 : 95.9%、プラセボ群 : 95.3%) 。

経口糖尿病薬を減量した被験者の割合は、プラセボ群 (6.8%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (27.1%) 及びセマグルチド 1.0 mg 群 (24.0%) で高かった。この結果と一致して、経口糖尿病薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群 (23.0%) と比較して実薬群 (セマグルチド 2.4 mg 群 : 4.6%、セマグルチド 1.0 mg 群 : 4.9%) で低かった [4374 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.4.4] 。

4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた。

試験対象集団全体の結果と同様に、90%超の被験者がベースラインから 68 週までの期間に経口糖尿病薬を使用した。経口糖尿病薬を減量した被験者の割合は、プラセボ群 (6.9%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (27.2%) 及びセマグルチド 1.0 mg 群 (24.4%) で高かった。この結果と一致して、経口糖尿病薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群 (24.0%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (4.9%) 及びセマグルチド 1.0 mg 群 (4.4%) で低かった (付録 2.7.3.6.4、表 29) 。

2.7.3.3.5 空腹時血清中インスリン

4382 試験 (東アジア試験)

ベースライン時の空腹時血清中インスリン (幾何平均) は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の幾何平均 (CV%) は 9.3 mIU/mL (57.2%) であった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.94] 。

空腹時血清中インスリンは、すべての投与群でベースラインから 68 週にかけて低下し、その低下率はセマグルチド 2.4 mg 群で最も大きかった (セマグルチド 2.4 mg 群 : 29%、セマグルチド 1.7 mg 群 : 17%、プラセボ群 : 10%)。群間比 (セマグルチド 2.4 mg / プラセボ) の推定値は 0.79 (95%信頼区間 : 0.70; 0.89) であり、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった。セマグルチド 1.7 mg とプラセボの群間比は 0.93 (95%信頼区間 : 0.81; 1.07) であった [4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.96] 。

4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

ベースライン時の空腹時血清中インスリン（幾何平均）は投与群間で同程度であり、試験対象集団全体の幾何平均（CV%）は 12.8 mIU/mL（59.4%）（4373 試験）及び 13.5 mIU/mL（68.5%）（4374 試験）であった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.79、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.84〕。

2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）では、空腹時血清中インスリンが、セマグルチド 2.4 mg 群で 12%、セマグルチド 1.0 mg 群で 7%及びプラセボ群で 6%低下した。群間比の推定値から治療効果は示されなかった（表 2.7.3.3-24）。

2 型糖尿病を有さない被験者（4373 試験）では、空腹時血清中インスリンが、セマグルチド 2.4 mg 群で 26%、プラセボ群で 7%低下した。68 週における群間比の推定値はセマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-24 空腹時血清中インスリン - 治療方針 estimand（4373 及び 4374 試験）

Fasting serum insulin	Trial 4373 Without T2D		Trial 4374 With T2D		
	Sema 2.4 mg N=1306	Placebo N=655	Sema 2.4 mg N=404	Sema 1.0 mg N=403	Placebo N=403
Estimated ratio to baseline	0.74	0.93	0.88	0.93	0.94
Estimated treatment ratio (Sema 2.4 mg / Placebo) [95%CI]	0.79 [0.74; 0.83]		0.94 [0.87; 1.02]		
Estimated treatment ratio (Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		0.95[0.87, 1.03]		

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

4373 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団におけるベースライン時の空腹時血清中インスリン（幾何平均）は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの幾何平均（CV%）は全集団のものと同様であった〔4373 試験：13.3 mIU/mL

（57.1%）及び 12.8 mIU/mL（59.4%）、4374 試験：13.5 mIU/mL（67.8%）及び 13.5 mIU/mL（68.5%）〕〔付録 2.7.3.6.2、表 18、付録 2.7.3.6.4、表 18、4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.79、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.84〕。

JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）における空腹時血清中インスリンの低下率（幾何平均）に投与群間で明らかな差は認められなかった。2 型糖尿病を有さない被験者（4373 試験）における空腹時血清中インスリンの低下率（幾何平均）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに大きかった。

表 2.7.3.3-25 空腹時血清中インスリン (mIU/mL) —記述統計量—in-trial 観察期間—
JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373 JASSO population	Sema 2.4 mg	Placebo	
Number of subjects	637	299	
Visit 2 (week 0)			
N	626	296	
Geometric mean (CV)	13.2 (56.4)	13.4 (58.6)	
Visit 24 (week 68)			
N	588	259	
Geometric mean (CV)	9.6 (65.2)	12.4 (65.4)	
<ratio to baseline>			
Visit 24 (week 68)			
N	578	257	
Geometric mean (CV)	0.73 (58.7)	0.93 (50.7)	
Trial 4374 JASSO population	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Visit 2 (week 0)			
N	358	361	369
Geometric mean (CV)	13.3 (61.7)	13.3 (72.5)	13.9 (69.1)
Visit 24 (week 68)			
N	341	346	343
Geometric mean (CV)	12.6 (70.9)	11.7 (74.3)	12.8 (70.0)
<ratio to baseline>			
Visit 24 (week 68)			
N	329	335	333
Geometric mean (CV)	0.93 (56.1)	0.88 (65.6)	0.93 (51.7)

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, Observed data from in-trial

2.7.3.3.3.6 血糖コントロールにおけるサブグループ別の評価 (4382 試験、東アジア試験)

2型糖尿病を有する被験者及び2型糖尿病を有さない被験者の両方を組み入れた4382試験では、ベースラインのHbA1cによるサブグループ別の探索的な評価を実施した。サブグループの定義を含む詳細は2.7.3.1.5.7項に示す。ベースラインの平均HbA1cは、ベースラインのHbA1cが7%以上のサブグループで8.1~8.4%及び7%未満のサブグループで5.8%であった。HbA1cのベースラインからの低下量(平均)は、ベースラインのHbA1cが7%以上のサブグループ〔セマグルチド2.4mg群:2.2%、セマグルチド1.7mg群:2.1%、プラセボ群:0.3%の上昇〕及びベースラインのHbA1cが7%未満のサブグループ〔セマグルチド2.4mg群:0.5%、セマグルチド1.7mg群:0.5%及びプラセボ群:0.1%〕のいずれでも、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4mg群及びセマグルチド1.7mg群で大きかった。セマグルチド2.4mg及びセマグルチド1.7mgの治療効果は、ベースラインのHbA1cが7%未満のサブグループに比べ7%以上のサブグループで大きかった。ベースラインのHbA1cが7%以上のサブグループでは、68週におけるHbA1c(平均)はいずれの用量でも6.1%であり、糖尿病治療ガイドの「血糖正常化を目指す際の目標値」(6.0%未満)に近い値となっていた点は重要である(付録2.7.3.6.6、表7)。

2.7.3.3.4 血圧に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である高血圧の改善

2.7.3.3.4.1 収縮期血圧

4382 試験（東アジア試験）

ベースラインの収縮期血圧の平均はすべての投与群で同程度であり、試験対象集団全体の平均（SD）は 134（14）mmHg であった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.97〕。

いずれの投与群でも、収縮期血圧の低下がみられ、その低下量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きかった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.98〕。

プラセボとの群差の推定値は、それぞれセマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持するものであった（表 2.7.3.3-26）。収縮期血圧の低下量に、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群の間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3-26 ベースラインから 68 週までの収縮期血圧（mmHg）の変化量－解析結果－治療方針 estimand（4382 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	123.08		
Sema 2.4 mg	199	193	123.00		
Placebo	101	100	128.53		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	-10.76		
Sema 2.4 mg	199	193	-10.83		
Placebo	101	100	-5.31		
Treatment difference					
Sema 1.7 mg - Placebo			-5.45	[-8.93; -1.97]	0.0021
Sema 2.4 mg - Placebo			-5.53	[-8.53; -2.52]	0.0003

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period.

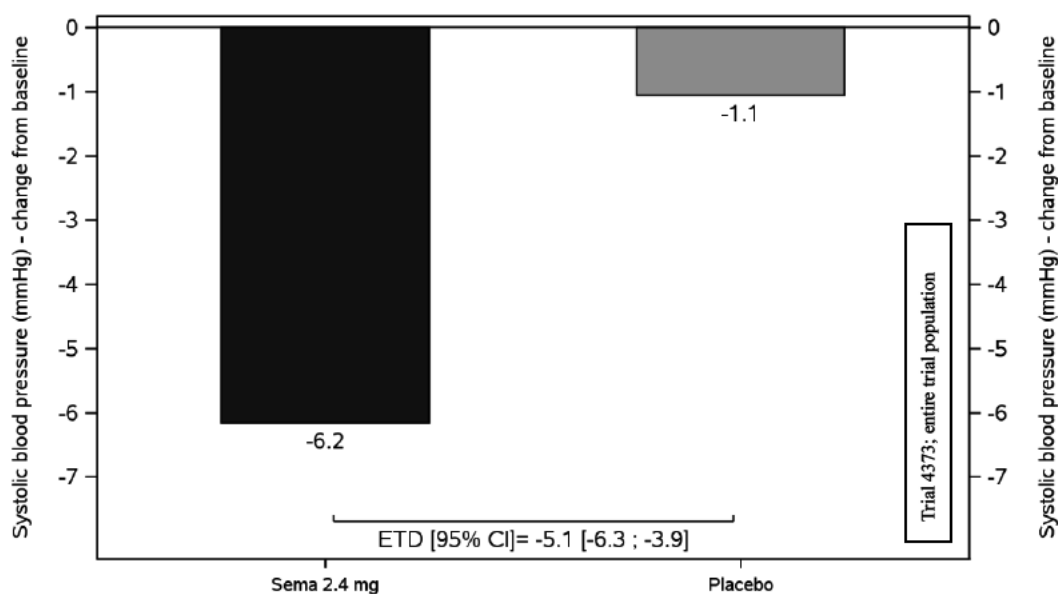
4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

ベースラインの収縮期血圧の平均はすべての投与群で同程度であり、試験対象集団全体の平均（SD）は、4373 試験で 126（14）mmHg 及び 4374 試験で 130（14）mmHg であった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.82、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.87〕。

いずれの試験でも、収縮期血圧は、セマグルチド 2.4 mg 群では経時的に低下し、36 週（4374 試験）から 52 週（4373 試験）までに最低値に達したが、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.83、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.88〕。68 週に収縮期血圧の低下が認められた被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で約 60%～70%、プラセボ群で約 50%であった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.85、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.90〕。

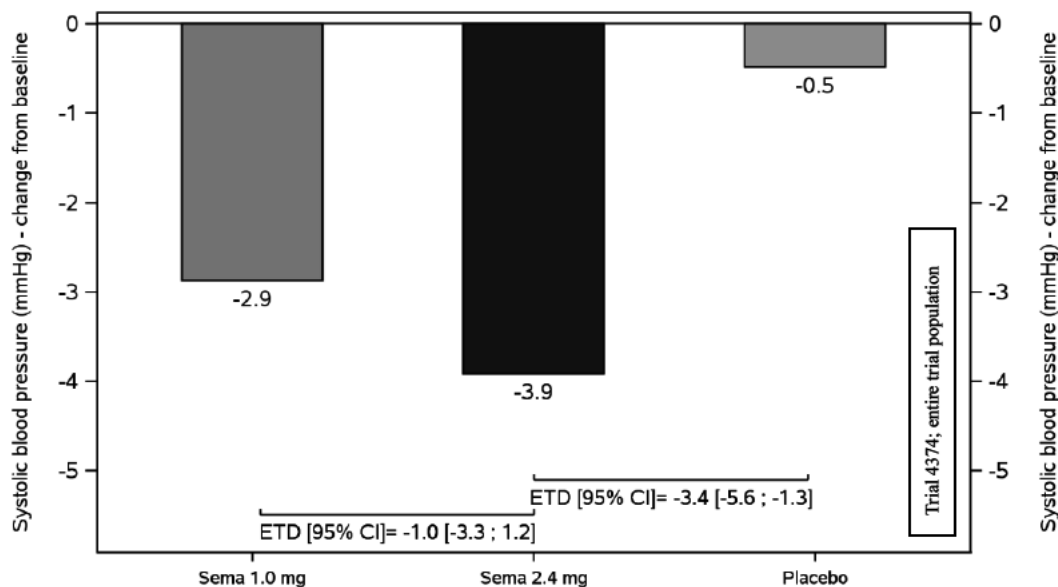
68 週における収縮期血圧の低下量（推定値）は、セマグルチド 2.4 mg で 3.92～6.16 mmHg、プラセボ群で 0.49～1.06 mmHg であった〔[図 2.7.3.3-22](#) 及び 4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.87、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.92〕。

図 2.7.3.3-22 ベースラインから 68 週までの収縮期血圧の変化量—治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)



ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment difference and corresponding confidence interval are from the confirmatory secondary analysis.



ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment differences and corresponding confidence intervals are from the confirmatory secondary analysis (Sema 2.4 mg - Placebo) and supportive secondary analyses (Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg).

いずれの試験でも、収縮期血圧の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きく、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（検証的セカンダリーエンドポイント、表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3）。

4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群では、68 週に収縮期血圧の低下が認められた被験者の割合は約 60%、ベースラインから 68 週までの収縮期血圧の低下量（推定値）は 2.88 mmHg であり、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群の間に明らかな差は認められなかった（[図 2.7.3.3-22](#)）。

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団における収縮期血圧の平均は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均（SD）は全集団のものと同様であった〔4373 試験：130（14）mmHg 及び 126（14）mmHg、4374 試験：130（14）mmHg 及び 130（14）mmHg〕〔付録 2.7.3.6.2、表 20、付録 2.7.3.6.4、表 20、4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.82、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.87〕。

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインから 68 週までの収縮期血圧の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった（表 2.7.3.3-27、付録 2.7.3.6.2、表 20～22 及び付録 2.7.3.6.4、表 20～22）。4374 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群の間で収縮期血圧に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3-27 ベースラインから 68 週までの収縮期血圧（mmHg）の変化量—解析結果—治療方針 estimand—JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）

Trial	JASSO population	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value	
4373	Mean at Visit 24 (week 68)						
	Sema 2.4 mg	637	604	123.52			
	Placebo	299	264	128.89			
	Change from baseline to Visit 24 (week 68)						
	Sema 2.4 mg	637	604	-6.87			
Placebo	299	264	-1.51				
	Treatment difference						
	Sema 2.4 mg - Placebo			-5.37	[-7.22; -3.52]	<0.0001	
4374	Mean at Visit 24 (week 68)						
	Sema 1.0 mg	373	353	127.05			
	Sema 2.4 mg	375	360	126.32			
	Placebo	382	357	129.94			
	Change from baseline to Visit 24 (week 68)						
	Sema 1.0 mg	373	353	-3.35			
	Sema 2.4 mg	375	360	-4.08			
	Placebo	382	357	-0.46			
		Treatment difference					
		Sema 2.4 mg - Placebo			-3.62	[-5.82; -1.42]	0.0013
	Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.73	[-3.05; 1.60]	0.5406	

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period.

2.7.3.3.4.2 拡張期血圧

4382 試験（東アジア試験）

ベースラインの拡張期血圧の平均はすべての投与群で同程度であり、試験対象集団全体の平均（SD）は 84（11）mmHg であった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.102〕。

いずれの投与群でも、拡張期血圧の低下がみられ、その低下量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きかった〔4382 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.103〕。

群差 (セマグルチド 2.4 mg - プラセボ) の推定値はセマグルチド 2.4 mg を支持するものであった。プラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の治療効果は示されなかった (表 2.7.3.3-28)。

表 2.7.3.3-28 ベースラインから 68 週までの拡張期血圧 (mmHg) の変化量—解析結果—
治療方針 estimand (4382 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	79.82		
Sema 2.4 mg	199	193	79.05		
Placebo	101	100	82.19		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg	101	98	-4.57		
Sema 2.4 mg	199	193	-5.34		
Placebo	101	100	-2.20		
Treatment difference					
Sema 1.7 mg - Placebo			-2.37	[-4.88; 0.13]	0.0633
Sema 2.4 mg - Placebo			-3.14	[-5.32; -0.96]	0.0047

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

ベースラインの拡張期血圧はすべての投与群で同程度であり、試験対象集団全体の平均 (SD) は、4373 試験で 80 (10) mmHg 及び 4374 試験で 80 (9) mmHg であった〔4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.90、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.95〕。

いずれの試験でも、拡張期血圧は、セマグルチド 2.4 mg 群では経時的に低下し、収縮期血圧と同様に推移した〔4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.91、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Figure 14.2.96〕。

4373 試験では、ベースラインからの拡張期血圧の変化量 (推定値) は、セマグルチド 2.4 mg 群で -2.83 mmHg 及びプラセボ群で -0.42 mmHg であった〔群差の推定値: -2.41 mmHg (95%信頼区間: -3.25; -1.57)〕〔4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.93〕。

4374 試験では、ベースラインからの拡張期血圧の変化量 (推定値) は、セマグルチド 2.4 mg 群で -1.55 mmHg、セマグルチド 1.0 mg 群で -0.64 mmHg 及びプラセボ群で -0.88 mmHg であり、セマグルチド 2.4 mg とプラセボの間〔群差の推定値: -0.67 mmHg (95%信頼区間: -1.95; 0.61)〕及びセマグルチド 2.4 mg とセマグルチド 1.0 mg の間〔群差の推定値: -0.91 mmHg (95%信頼区間: -2.20; 0.38)〕で差は認められなかった〔4373 試験 (Module 5.3.5.1)、EOT Table 14.2.98〕。

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた (治療方針 estimand)。

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団における拡張期血圧の平均は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの平均 (SD) は全集団のものと同様であった [4373 試験 : 82 (10) mmHg 及び 80 (10) mmHg、4374 試験 : 80 (9) mmHg 及び 80 (9) mmHg] [付録 2.7.3.6.2、表 23、付録 2.7.3.6.4、表 23、4373 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.90、4374 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.95]。

4373 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、拡張期血圧の低下量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、投与群間に明らかな差は認められなかった (表 2.7.3.3-29 及び付録 2.7.3.6.2、表 23~25 及び付録 2.7.3.6.4、表 23~25)。

表 2.7.3.3-29 ベースラインから 68 週までの拡張期血圧 (mmHg) の変化量—解析結果—
治療方針 estimand—JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び
4374 試験)

Trial 4373 JASSO population	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	604	78.67		
Placebo	299	264	81.26		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	604	-2.97		
Placebo	299	264	-0.38		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-2.60	[-3.79; -1.40]	<.0001
Trial 4374 JASSO population	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	353	79.11		
Sema 2.4 mg	375	360	78.23		
Placebo	382	357	79.09		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	353	-0.69		
Sema 2.4 mg	375	360	-1.57		
Placebo	382	357	-0.71		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-0.86	[-2.18; 0.46]	0.2008
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.88	[-2.20; 0.44]	0.1935

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

2.7.3.3.4.3 降圧薬の使用

降圧薬を使用した被験者において、ベースラインから 24 週及びベースラインから 68 週までの降圧薬の変更 (減量、変更なし、増量) について治験責任医師が評価した。

4382 試験 (東アジア試験)

被験者の約半数が、ベースラインから 68 週の期間に降圧薬を使用した。治験薬投与期間中に降圧薬を減量した被験者の割合は、プラセボ群及びセマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。降圧薬の使用を中止した被験者の割合に投与群間に明らかな差は認められなかった。降

圧薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で低かった (表 2.7.3.3-30)。

表 2.7.3.3-30 降圧薬を使用した被験者—in-trial 観察期間 (4382 試験)

	Sema 1.7 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	101	199	101
Visit 24 (week 68) N	99	195	100
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)			
Continuing at Visit 24 (week 68)	48 (48.5)	112 (57.4)	50 (50.0)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)			
Decreased	5 (5.1)	27 (13.8)	2 (2.0)
No change	34 (34.3)	71 (36.4)	36 (36.0)
Increased	4 (4.0)	7 (3.6)	10 (10.0)
Missing	0	0	0
Stopped by Visit 24 (week 68)	5 (5.1)	7 (3.6)	2 (2.0)
Missing status at Visit 24 (week 68)	0	0	0

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

2 型糖尿病を有さない被験者 (4373 試験) では約 3 分の 1 の被験者が、2 型糖尿病を有する被験者 (4374 試験) ではこれより高い割合 (約 3 分の 2) の被験者がベースラインから 68 週までに降圧薬を使用した (表 2.7.3.3-31)。これは、2 型糖尿病を有する被験者では、スクリーニング時に高血圧を併発していた被験者の割合が高かったことと一致していた (表 2.7.3.3-8)。

4373 及び 4374 試験でベースラインから 68 週までに降圧薬を使用した被験者のうち、投与期間中に降圧薬を減量又は中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに高かった (表 2.7.3.3-31)。さらに、降圧薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに低かった。

4374 試験では、投与期間中に降圧薬を減量した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに高く、降圧薬を中止した被験者又は増量した被験者の割合に、セマグルチド 1.0 mg 群とセマグルチド 2.4 mg 群との間に明らかな差はみられなかった。

表 2.7.3.3-31 降圧薬を使用した被験者—in-trial 観察期間 (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373	Sema 2.4 mg		Placebo			
	N	(%)	N	(%)		
Number of subjects	1306		655			
Visit 24 (week 68) N	1219		580			
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	405 (33.2)		205 (35.3)			
Continuing at Visit 24 (week 68)	322 (26.4)		183 (31.6)			
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)						
Decreased	56 (4.6)		10 (1.7)			
No change	216 (17.7)		127 (21.9)			
Increased	49 (4.0)		45 (7.8)			
Missing	1 (0.1)		1 (0.2)			
Stopped by Visit 24 (week 68)	83 (6.8)		22 (3.8)			
Missing status at Visit 24 (week 68)	0		0			
Trial 4374	Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg		Placebo	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	403		404		403	
Visit 24 (week 68) N	387		391		382	
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	270 (69.8)		253 (64.7)		262 (68.6)	
Continuing at Visit 24 (week 68)	242 (62.5)		224 (57.3)		241 (63.1)	
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)						
Decreased	16 (4.1)		36 (9.2)		14 (3.7)	
No change	191 (49.4)		160 (40.9)		193 (50.5)	
Increased	35 (9.0)		28 (7.2)		34 (8.9)	
Stopped by Visit 24 (week 68)	28 (7.2)		29 (7.4)		21 (5.5)	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit. Observed data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

2.7.3.3.1.2 項に示すように、4373 試験では、肥満に関連する合併症として高血圧又は脂質異常症を有することが JASSO ガイドラインに基づく部分集団の基準の 1 つとなっているため、高血圧を有する被験者の割合が、全集団と比較して JASSO ガイドラインに基づく部分集団で高かった。そのため、降圧薬を使用した被験者の割合も、全集団 (33.2~35.3%、表 2.7.3.3-31) と比較して JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (60.2~63.7%、表 2.7.3.3-32) で高かった。4374 試験では、降圧薬を使用した被験者の割合は、全集団と JASSO ガイドラインに基づく部分集団で同程度であった。

4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた。

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団でベースラインから 68 週までに降圧薬を使用した被験者のうち、投与期間中に降圧薬を減量又は中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに高かった (表 2.7.3.3-32)。さらに、降圧薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに低かった。

4374 試験では、投与期間中に降圧薬を減量した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに高く、降圧薬を中止した被験者又は増量した被験者の割合に、セマグルチド 1.0 mg 群とセマグルチド 2.4 mg 群との間に明らかな差はみられなかった。

表 2.7.3.3-32 降圧薬を投与した被験者—in-trial 観察期間—JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）

Trial 4373 JASSO population	Sema 2.4 mg		Placebo	
	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	637		299	
Visit 24 (week 68) N	610		267	
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	367 (60.2)		170 (63.7)	
Continuing at Visit 24 (week 68)	292 (47.9)		153 (57.3)	
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)				
Decreased	55 (9.0)		8 (3.0)	
No change	197 (32.3)		116 (43.4)	
Increased	39 (6.4)		28 (10.5)	
Missing	1 (0.2)		1 (0.4)	
Stopped by Visit 24 (week 68)	75 (12.3)		17 (6.4)	

Trial 4374 JASSO population	Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg		Placebo	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	373		375		382	
Visit 24 (week 68) N	360		364		363	
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	270 (75.0)		252 (69.2)		260 (71.6)	
Continuing at Visit 24 (week 68)	242 (67.2)		223 (61.3)		239 (65.8)	
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)						
Decreased	16 (4.4)		36 (9.9)		14 (3.9)	
No change	191 (53.1)		160 (44.0)		191 (52.6)	
Increased	35 (9.7)		27 (7.4)		34 (9.4)	
Stopped by Visit 24 (week 68)	28 (7.8)		29 (8.0)		21 (5.8)	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit. Observed data from in-trial period.

2.7.3.3.4.4 血圧におけるサブグループ別の評価

3つの第3相試験において、ベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の値によるサブグループ別の探索的な評価を実施した。サブグループの定義を含む詳細は [2.7.3.1.5.7](#) 項に示す。

4382 試験（東アジア試験）

4382 試験のベースラインの収縮期血圧の平均は、ベースラインで血圧高値であったサブグループでは 142.7~146.3 mmHg、正常血圧であったサブグループでは 124.6~126.2 mmHg であった。収縮期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで血圧高値であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：17.6 mmHg、セマグルチド 1.7 mg 群：13.0 mmHg、プラセボ群：10.1 mmHg] 及び正常血圧であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：5.9 mmHg、セマグルチド 1.7 mg 群：10.6 mmHg、プラセボ群：0.3 mmHg] のいずれでも、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きかった。いずれの投与群でも、収縮期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで正常血圧であったサブグループと比べ血圧高値であったサブグループで大きかった（付録 2.7.3.6.6、表 3）。

4382 試験のベースラインの拡張期血圧の平均は、ベースラインで血圧高値であったサブグループでは 90.9~95.2 mmHg、正常血圧であったサブグループでは 77.4~79.3 mmHg であった。拡張期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで血圧高値であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：

8.7 mmHg、プラセボ群：6.7 mmHg] 及び正常血圧であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：2.3 mmHg、プラセボ群：0.8 mmHg の上昇] のいずれでも、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。セマグルチド 1.7 mg 群では、拡張期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで正常血圧であったサブグループ（4.4 mmHg）ではプラセボ群と比較して大きかったが、ベースラインで血圧高値であったサブグループ（5.0 mmHg）ではこの傾向はみられなかった。いずれの投与群でも、拡張期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで正常血圧であったサブグループと比べ血圧高値であったサブグループで大きかった（付録 2.7.3.6.6、表 3）。

4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

4373 及び 4374 試験におけるベースラインの収縮期血圧の平均は、ベースラインで血圧高値であったサブグループでは 142.4~145.0 mmHg、正常血圧であったサブグループでは 121.0~124.0 mmHg であった。4373 及び 4374 試験では、収縮期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで血圧高値であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：10.1~13.9 mmHg、プラセボ群：7.1~8.5 mmHg] 及び正常血圧であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：1.3~4.1 mmHg、プラセボ群：1.2~3.2 mmHg の上昇] のいずれでも、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群では、収縮期血圧の変化量（平均）は、ベースラインで正常血圧であったサブグループでは -0.1 mmHg、血圧高値であったサブグループでは -9.7 mmHg であった。両試験のいずれの投与群でも、収縮期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで正常血圧であったサブグループと比べ血圧高値であったサブグループで大きかった（付録 2.7.3.6.6、表 1 及び表 2）。

4373 及び 4374 試験におけるベースラインの拡張期血圧の平均は、ベースラインで血圧高値であったサブグループでは 86.2~90.9 mmHg、正常血圧であったサブグループでは 76.6~77.1 mmHg であった。4373 及び 4374 試験では、拡張期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで血圧高値であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：4.8~7.5 mmHg、プラセボ群：4.7~5.1 mmHg] 及び正常血圧であったサブグループ [セマグルチド 2.4 mg 群：0.1~1.6 mmHg、プラセボ群：0.9~1.1 mmHg の上昇] のいずれでも、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で概ね大きい傾向がみられた。4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群では、いずれのサブグループにおいても、プラセボ群との間に拡張期血圧の低下量について明らかな差はみられなかった。両試験のいずれの投与群でも、拡張期血圧の低下量（平均）は、ベースラインで正常血圧であったサブグループと比べ血圧高値であったサブグループで大きかった（付録 2.7.3.6.6、表 1 及び表 2）。

2.7.3.3.5 脂質に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である脂質異常症の改善

2.7.3.3.5.1 空腹時脂質

4382 試験（東アジア試験）

ベースラインの空腹時脂質パラメータの幾何平均はすべての投与群で同程度であった。

4382 試験では、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、超低比重リポタンパク（VLDL）コレステロール、遊離脂肪酸（FFA）及びトリグリセリドは、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低下が認められ（表 2.7.3.3-33）、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果が得られた。

セマグルチド 2.4 mg 群では、総コレステロール、LDL コレステロール、VLDL コレステロール、FFA 及びトリグリセリドは、それぞれ約 9%、15%、21%、4%及び 21%低下した（ベースラインとの比の推定値に基づく）。

セマグルチド 1.7 mg 群においても、高比重リポタンパク（HDL）コレステロールを除くすべての空腹時脂質パラメータについて、プラセボと比較して改善が認められた。いずれの脂質パラメータに対する治療効果も、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で数値的に大きかった。

表 2.7.3.3-33 脂質 (mg/dL) –68 週におけるベースラインとの比–治療方針 estimand (4382 試験)

Lipids	Trial 4382 with/without T2D		
	Sema 2.4 mg N=199	Sema 1.7 mg N=101	Placebo N=101
Total cholesterol Baseline	200.2 (18.4)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.91	0.93	1.01
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.91 [0.88; 0.94]		
Est. treatment ratio (Sema 1.7 mg/Placebo) [95%CI]	0.93 [0.89; 0.96]		
LDL cholesterol Baseline	119.09 (27.2)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.85	0.90	0.96
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.89 [0.84; 0.94]		
Est. treatment ratio (Sema 1.7 mg/Placebo) [95%CI]	0.94 [0.88; 1.00]		
VLDL cholesterol^a Baseline	25.6 (49.5)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.79	0.81	1.06
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.75 [0.68; 0.82]		
Est. treatment ratio (Sema 1.7 mg/Placebo) [95%CI]	0.77 [0.69; 0.85]		
HDL cholesterol Baseline	50.1 (23.4)		
Est. ratio to baseline at week 68	1.09	1.07	1.06
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	1.03 [1.00; 1.07]		
Est. treatment ratio (Sema 1.7 mg/Placebo) [95%CI]	1.01 [0.97; 1.05]		
Free fatty acids Baseline	13.18 (48.9)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.96	1.03	1.25
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.77 [0.69; 0.87]		
Est. treatment ratio (Sema 1.7 mg/Placebo) [95%CI]	0.83 [0.72; 0.94]		
Triglycerides Baseline	131.71 (51.4)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.79	0.80	1.06
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.75 [0.68; 0.82]		
Est. treatment ratio (Sema 1.7 mg/Placebo) [95%CI]	0.76 [0.68; 0.85]		

a. VLDL was measured as a fraction of triglycerides. N: subjects in FAS. Baseline values are overall geometric mean (CV%). Analysis of data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験 (国際共同試験)

いずれの試験でも、ベースラインの空腹時脂質パラメータの幾何平均は、すべての投与群で同程度であった。いずれの試験でも、セマグルチド 2.4 mg 投与により、脂質プロファイルが全般的に改善した (表 2.7.3.3-34)。

ベースライン時及び試験期間中に脂質低下薬を使用した被験者は、2型糖尿病を有さない被験者（4373 試験）に比べ2型糖尿病を有する被験者（4374 試験）で多く、これは、2型糖尿病を有する被験者では、スクリーニング時に脂質異常症を併発していた被験者の割合が高かったことと一致していた（表 2.7.3.3-8）。2 試験における脂質低下薬の使用状況は 2.7.3.3.5.2 項に示す。

4373 試験（2型糖尿病を有さない被験者）では、総コレステロール、LDL コレステロール及び VLDL コレステロールは、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善（低下）がみられた。セマグルチド 2.4 mg 群では、総コレステロール及び LDL コレステロールは約 3%及び VLDL コレステロールは約 22%低下した（ベースラインとの比の推定値に基づく）。4373 試験では、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で HDL コレステロールの改善（上昇）がみられ、その上昇率は 5%であった（ベースラインとの比の推定値に基づく）。

2型糖尿病を有する被験者（4374 試験）では、VLDL コレステロール（ベースラインとの比の推定値に基づく）と 21%の低下）及び HDL コレステロール（ベースラインとの比の推定値に基づく）と 7%の上昇）について、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善がみられた。総コレステロール及び LDL コレステロールについては、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との差は示されなかった。

いずれの試験でも、トリグリセリド及び FFA は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低下した。セマグルチド 2.4 mg 群では、FFA は約 16~17%低下し、トリグリセリドは約 22%低下した（ベースラインとの比の推定値に基づく）。

4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群との比較では、いずれの脂質パラメータにおいても、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3-34 脂質 (mg/dL) –68 週におけるベースラインとの比–治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)

Lipids	Trial 4373 Without T2D		Trial 4374 With T2D		
	Sema 2.4 mg N=1306	Placebo N=655	Sema 2.4 mg N=404	Sema 1.0 mg N=403	Placebo N=403
Total cholesterol					
Baseline	190.4 (20.2)		171.2 (23.8)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.97	1.00	0.99	0.98	0.99
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.97 [0.95;0.98]		0.99 [0.96; 1.02]		
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		1.01 [0.98; 1.04]		
LDL cholesterol					
Baseline	111.01 (31.0)		89.78 (40.7)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.97	1.01	1.00	0.99	1.00
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.96 [0.94;0.98]		1.00 [0.96; 1.05]		
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		1.01 [0.97; 1.06]		
VLDL cholesterol^a					
Baseline	24.6 (46.1)		31.0 (49.3)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.78	0.93	0.79	0.83	0.90
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.84 [0.81;0.87]		0.87 [0.82; 0.93]		
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		0.95 [0.89; 1.00]		
HDL cholesterol					
Baseline	49.4 (25.4)		43.8 (24.2)		
Est. ratio to baseline at week 68	1.05	1.01	1.07	1.05	1.04
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	1.04 [1.02;1.05]		1.03 [1.00; 1.05]		
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		1.02 [1.00; 1.04]		
Free fatty acids					
Baseline	12.46 (56.5)		15.92 (51.8)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.83	0.93	0.84	0.86	0.99
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.89 [0.83;0.94]		0.84 [0.78; 0.91]		
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		0.97 [0.90; 1.05]		
Triglycerides					
Baseline	126.79 (47.9)		161.26 (53.6)		
Est. ratio to baseline at week 68	0.78	0.93	0.78	0.83	0.91
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Placebo) [95%CI]	0.84 [0.81;0.87]		0.86 [0.81; 0.92]		
Est. treatment ratio (Sema 2.4 mg/Sema 1.0 mg) [95%CI]	/		0.94 [0.89; 1.00]		

a. VLDL was measured as a fraction of triglycerides. N: subjects in FAS. Baseline values are observed geometric mean (CV%). Analysis of data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）。

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団における各空腹時脂質パラメータの幾何平均は投与群間で同程度であった。また、JASSO ガイドラインに基づく部分集団のベースラインの幾何平均は全集団のものと同様であった（表 2.7.3.3-34 及び表 2.7.3.3-35）。

いずれの試験でも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、68 週におけるベースラインとの比に基づく、VLDL コレステロール、トリグリセリド及び FFA は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低下がみられた。4374 試験では、いずれの脂質パラメータにおいても、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間で明らかな差は認められなかった。

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団における総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの統計解析の結果は、付録 2.7.3.6.2、表 28 及び付録 2.7.3.6.4、表 28 に示す。

表 2.7.3.3-35 脂質 (mg/dL) – 記述統計量 – in-trial 観察期間 – JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

Lipids	Trial 4373		Trial 4374		
	Sema 2.4 mg N=637	Placebo N=299	Sema 2.4 mg N=375	Sema 1.0 mg N=373	Placebo N=382
Total cholesterol					
Baseline	195.1 (20.8)	195.5 (21.4)	169.6 (22.9)	171.2 (25.6)	169.8 (23.3)
Ratio to baseline at week 68	0.96 (15.7)	1.00 (18.1)	0.98 (17.8)	0.97 (20.3)	1.00 (19.1)
LDL cholesterol					
Baseline	113.27 (32.9)	111.30 (35.2)	88.83 (37.1)	88.13 (47.8)	89.18 (37.6)
Ratio to baseline at week 68	0.97 (25.4)	1.02 (30.9)	1.00 (31.4)	0.99 (38.3)	1.00 (29.2)
VLDL cholesterol^a					
Baseline	26.3 (45.6)	28.2 (46.4)	29.7 (50.1)	32.7 (48.8)	30.8 (49.7)
Ratio to baseline at week 68	0.78 (38.8)	0.88 (36.9)	0.79 (40.7)	0.81 (41.6)	0.92 (40.8)
HDL cholesterol					
Baseline	49.7 (25.8)	49.7 (24.5)	44.8 (23.4)	42.9 (25.0)	43.7 (24.0)
Ratio to baseline at week 68	1.05 (15.6)	1.02 (14.7)	1.07 (15.5)	1.06 (15.6)	1.04 (15.2)
Free fatty acids					
Baseline	12.77 (53.2)	13.34 (52.5)	15.66 (55.0)	16.02 (44.7)	16.18 (52.7)
Ratio to baseline at week 68	0.80 (73.9)	0.88 (73.2)	0.85 (67.5)	0.86 (61.2)	0.99 (61.5)
Triglycerides					
Baseline	135.33 (47.0)	144.73 (48.1)	154.92 (54.4)	171.20 (54.6)	159.92 (53.1)
Ratio to baseline at week 68	0.77 (39.2)	0.88 (38.8)	0.78 (42.9)	0.80 (44.2)	0.92 (44.9)

JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline
Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D.

a. VLDL was measured as a fraction of triglycerides. N: subjects in FAS. Values are observed geometric mean (CV%). Observed data from in-trial period.

2.7.3.3.5.2 脂質低下薬の使用

脂質低下薬を使用した被験者において、ベースラインから 24 週及びベースラインから 68 週までの脂質低下薬の変更（減量、変更なし、増量）について治験責任医師が評価した。

4382 試験（東アジア試験）

4382 試験では、被験者の約 30～50%がベースラインから 68 週までに脂質低下薬を使用した。脂質低下薬を使用した被験者の大部分で脂質低下薬の変更はなかった。脂質低下薬を減量、増量又は使用中止した被験者の割合には、セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群の間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3-36 脂質低下薬を使用した被験者—in-trial 観察期間（4382 試験）

	Sema 1.7 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	101	199	101
Visit 24 (week 68) N	99	195	100
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	38 (38.4)	90 (46.2)	32 (32.0)
Continuing at Visit 24 (week 68)	36 (36.4)	87 (44.6)	32 (32.0)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)			
Decreased	1 (1.0)	4 (2.1)	0
No change	33 (33.3)	80 (41.0)	27 (27.0)
Increased	2 (2.0)	3 (1.5)	5 (5.0)
Missing	0	0	0
Stopped by Visit 24 (week 68)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
Missing status at Visit 24 (week 68)	0	0	0

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

ベースライン及び試験期間中に脂質低下薬を使用した被験者は、2 型糖尿病を有さない被験者（4373 試験）に比べ 2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）で多く、これは、2 型糖尿病を有する被験者では、スクリーニング時に脂質異常症を併発していた被験者の割合が高かったことと一致していた（表 2.7.3.3-8）。

ベースラインから 68 週までに脂質低下薬を使用した被験者の割合は、2 型糖尿病を有さない被験者で約 20%（4373 試験）及び 2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）では約 60%であった。

ベースラインから 68 週までに脂質低下薬を使用した被験者のうち、脂質低下薬を減量、増量又は使用中止した被験者の割合には、投与群間で明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3-37）。

表 2.7.3.3-37 脂質低下薬を使用した被験者—in-trial 観察期間（4373 及び 4374 試験）

Trial 4373	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	1306	655
Visit 24 (week 68) N	1219	580
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)		
Continuing at Visit 24 (week 68)	226 (18.5)	117 (20.2)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)		
Decreased	10 (0.8)	6 (1.0)
No change	155 (12.7)	74 (12.8)
Increased	22 (1.8)	23 (4.0)
Missing	0	0
Stopped by Visit 24 (week 68)	39 (3.2)	14 (2.4)

Trial 4374	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	403	404	403
Visit 24 (week 68) N	387	391	382
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)			
Continuing at Visit 24 (week 68)	233 (60.2)	229 (58.6)	232 (60.7)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)			
Decreased	7 (1.8)	8 (2.0)	3 (0.8)
No change	176 (45.5)	178 (45.5)	194 (50.8)
Increased	21 (5.4)	16 (4.1)	19 (5.0)
Stopped by Visit 24 (week 68)	29 (7.5)	27 (6.9)	16 (4.2)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit. Observed data from in-trial period.

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団

2.7.3.3.1.2 項に示すように、4373 試験では、肥満に関連する合併症として高血圧又は脂質異常症を有することが JASSO ガイドラインに基づく部分集団の基準の 1 つとなっているため、脂質異常症を有する被験者の割合が、全集団と比較して JASSO ガイドラインに基づく部分集団で高かった。そのため、脂質低下薬を使用した被験者の割合も、全集団（18.5～20.2%、表 2.7.3.3-37）と比較して JASSO ガイドラインに基づく部分集団（34.1%～39.0%、表 2.7.3.3-38）で高かった。4374 試験では、脂質低下薬を使用した被験者の割合は、全集団と JASSO ガイドラインに基づく部分集団で同程度であった。

4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた。

4373 及び 4374 試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインから 68 週までに脂質低下薬を使用した被験者のうち、脂質低下薬を減量、増量又は使用中止した被験者の割合に投与群間で明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3-38）。

表 2.7.3.3-38 脂質低下薬を使用した被験者—in-trial 観察期間—JASSO ガイドラインに基づく部分集団 (4373 及び 4374 試験)

Trial 4373 JASSO population	Sema 2.4 mg		Placebo	
	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	637		299	
Visit 24 (week 68) N	610		267	
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	208	(34.1)	104	(39.0)
Continuing at Visit 24 (week 68)	172	(28.2)	93	(34.8)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)				
Decreased	9	(1.5)	5	(1.9)
No change	144	(23.6)	68	(25.5)
Increased	19	(3.1)	20	(7.5)
Missing	0		0	
Stopped by Visit 24 (week 68)	36	(5.9)	11	(4.1)
Missing status at Visit 24 (week 68)	0		0	

Trial 4374 JASSO population	Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg		Placebo	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	373		375		382	
Visit 24 (week 68) N	360		364		363	
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	229	(63.6)	228	(62.6)	230	(63.4)
Continuing at Visit 24 (week 68)	202	(56.1)	201	(55.2)	214	(59.0)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)						
Decreased	7	(1.9)	8	(2.2)	3	(0.8)
No change	175	(48.6)	177	(48.6)	192	(52.9)
Increased	20	(5.6)	16	(4.4)	19	(5.2)
Stopped by Visit 24 (week 68)	27	(7.5)	27	(7.4)	16	(4.4)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit. Observed data from in-trial period.

2.7.3.3.5.3 脂質におけるサブグループ別の評価

3つの第3相試験において、ベースラインの脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）の値によるサブグループ別の探索的な評価を実施した。サブグループの定義を含む詳細は [2.7.3.1.5.7](#) 項に示す。

4382 試験（東アジア試験）

脂質パラメータ（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）の記述統計量を、ベースラインにおける異常値の有無別に、付録 2.7.3.6.6、表 6 に示す。概して、いずれの投与群においても、脂質異常値を有さないサブグループと比較して、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループで総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの平均は高く、HDL コレステロールの平均は低かった。

総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの低下（ベースラインとの比に基づく）は、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループ及び有さないサブグループ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 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きい傾向がみられた。HDL コレステロールは、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループでは、プラセボ群と比

較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で高い傾向がみられたが、ベースラインで脂質異常値を有さないサブグループでこの傾向は認められなかった。セマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7mg 群では、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループと有さないサブグループの間で、脂質パラメータに対する治療効果に明らかな差は認められなかった。

4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

脂質パラメータ（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）の記述統計量を、ベースラインにおける異常値の有無別に、付録 2.7.3.6.6、表 4（4373 試験）及び付録 2.7.3.6.6、表 5（4374 試験）に示す。概して、両試験のいずれの投与群においても、脂質異常値を有さないサブグループと比較して、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループで総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの平均は高く、HDL コレステロールの平均は低かった。

4373 試験では、総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの低下（ベースラインとの比に基づく）は、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループ及び有さないサブグループ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 2.4 mg 群で大きい傾向がみられた。HDL コレステロールは、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループでは、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高い傾向がみられたが、ベースラインで脂質異常値を有さないサブグループでこの傾向は認められなかった。4374 試験でも、LDL コレステロールを除く脂質パラメータについて 4373 試験と同様の傾向がみられた。LDL コレステロールについては、いずれのサブグループでもセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間で差がみられなかった。いずれの試験でも、ベースラインで脂質異常値を有するサブグループと有さないサブグループの間で、脂質パラメータに対する治療効果に明らかな差は認められなかった。4374 試験では、いずれのサブグループにおいても、脂質パラメータの低下に関してセマグルチドの用量間（2.4 mg と 1.0 mg）に明らかな差は認められなかった。

2.7.3.3.6 その他のエンドポイントー肥満に関連する合併症の改善

心血管系に対する有効性の結果

2.7.3.3.4 項に示すように、3つの第3相試験では、概して、収縮期血圧及び拡張期血圧の改善傾向が認められた。血圧低下の程度は、高血圧患者において臨床的に意味があると考えられるものであった。血圧の改善とともに降圧薬の使用量の減少がみられた。セマグルチド 2.4 mg の投与により脂質プロファイルが全般的に改善した。

いずれの試験でも（4373、4374 及び 4382 試験）、C 反応性タンパクについて、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で改善効果が認められた。さらに、4382 試験において、C 反応性タンパクに対する治療効果は、セマグルチド 1.7 mg と比較してセマグルチド 2.4 mg で大きい傾向がみられた〔群間比（セマグルチド 2.4 mg / プラセボ）：0.47（95%信頼区間：0.37; 0.60）、群間比（セマグルチド 1.7 mg / プラセボ）：0.70（95%信頼区間：0.53; 0.92）〕〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.4.3、4373 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.4.3、4374 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.5.3〕。

オゼンピック皮下注の心血管系に対する有効性及び安全性は、心血管系リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした NN9535-3744 試験（CVOT）で確認された。NN9535-3744 試験（104 週間の二重盲検試験）では、心血管系イベントのリスクが高い2型糖尿病患者 3297 例が、標準治療に追加してセマグル

チド 0.5 mg、1.0 mg 又はそれぞれに対応するプラセボを週 1 回投与する群に無作為に割り付けられた。セマグルチドの投与により、心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中（複合エンドポイント）の発現リスクが 26%低下することが示された²³。NN9535-3744 試験の試験デザイン及び結果の詳細は、Module 2.7.6.15 に示す。

4373、4374 及び 4382 試験の結果は、以前に実施した NN9535-3744 試験において心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者で認められた、心血管疾患リスクに対するセマグルチドの改善効果を裏付けるものであった。

腎機能関連パラメータの改善

3 つの第 3 相試験では、安全性エンドポイントとして、腎機能検査項目（eGFR 及びクレアチニン）を評価した。2 型糖尿病を有する被験者を対象とした第 3 相試験（4374 試験）では、尿アルブミン/尿クレアチニン比（UACR）も評価した。

3 つの第 3 相試験では、2 型糖尿病のためのセマグルチド（皮下投与及び経口投与）の臨床試験プログラムで得られた結果と同様に、投与終了時（68 週）の腎機能検査項目（eGFR 及びクレアチニン）のベースラインに対する比は、セマグルチドを投与した群とプラセボ群で同程度であった。また、4374 試験では、セマグルチド投与による UACR の改善が認められた（セマグルチド 2.4 mg 群：24%低下、セマグルチド 1.7 mg 群：13%減少、プラセボ群：17%増加）。詳細は Module 2.7.4.2.2.8.3 に示す。

肝機能関連パラメータの改善

3 つの第 3 相試験では、肝機能関連の検討項目の一部として肝機能検査項目を評価した。4382 試験では、投与終了時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の減少率は、プラセボ群（ALT：9%、AST：6%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（ALT：39%、AST：25%）及びセマグルチド 1.7 mg 群（ALT：29%、AST：18%）で大きかった。4373 試験では、投与終了時の ALT 及び AST の減少率は、プラセボ群（ALT：10%、AST：3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（ALT：26%、AST：12%）で大きかった。4374 試験では、投与終了時の ALT 及び AST の減少率は、プラセボ群（ALT：15%、AST：7%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（ALT：26%、AST：12%）及びセマグルチド 1.0 mg 群（ALT：24%、AST：11%）で大きかった。この被験者集団で認められた肝機能改善は、セマグルチドによる体重減少に関連する可能性が高いと考えられた。詳細は Module 2.7.4.2.2.7.3 に示す。

セマグルチドによる肝機能の改善効果は、NASH に対するセマグルチド開発プログラムに含まれる第 2 相試験（NN9931-4296 試験）の結果によりさらに裏付けられた。

NN9931-4296 試験では、ベースライン時に肝線維化ステージ F1～F3 の NASH 患者（319 例）に対してセマグルチド（0.1、0.2、0.4 mg/日）又はプラセボの 72 週間投与を実施した。ベースライン時に肝線維化ステージ F2～F3 の被験者（FAS：230 例）において、プライマリーエンドポイントである肝線維化が悪化することなく NASH が消失した被験者の割合は、プラセボ群と比較してすべてのセマグルチドの用量群で高く、統計的な有意差が認められた。達成した被験者の割合が最も高かった（すなわち治療効果が最も大きかった）のは、セマグルチド 0.4 mg/日群であった（セマグルチド 0.4 mg/日群：58.9%、プラセボ群：17.2%）。NN9931-4296 試験の試験デザイン及び結果の詳細は Module 2.7.6.16 に示す。

2.7.3.3.7 患者報告アウトカム

肥満症のためのセマグルチド開発プログラムでは、治療的介入を詳細に評価するため、妥当性が担保されている2種類の患者報告アウトカムの尺度〔包括的尺度であるSF-36v2® Health Survey（アキュート版）（SF-36）、ならびに健康関連の生活の質及び体重関連の機能を評価する疾患特異的IWQOL-Lite-CT〕を使用した。本項には、SF-36及びIWQOL-Lite-CTによる身体機能の評価結果を主に記載する。なお、臨床アウトカム評価のためのエンドポイントのうち、4373及び4374試験において検定の階層に含めたものは、これらのエンドポイントのみであった。

4382 試験（東アジア試験）

SF-36の身体機能のスコアについて、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群で有益な治療効果が示されたが、セマグルチド1.7 mg群では示されなかった（[図 2.7.3.3-23](#)）。IWQOL-Lite-CTのPhysical function domain scoreについて、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群及びセマグルチド1.7 mg群で有益な治療効果は示されなかった（[図 2.7.3.3-24](#)）。

SF-36の身体機能のスコアについて、事前に定義した臨床的に意味のある改善の基準（3.7点以上の上昇）を達成した被験者の割合について、2つのセマグルチド群とプラセボ群との間に差は認められなかった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.121〕。IWQOL-Lite-CTのPhysical function domain scoreについて、臨床的に意味のある改善の基準（14.6点以上の上昇）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群で高かったが、セマグルチド1.7 mg群ではプラセボ群との差は認められなかった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.135〕。

SF-36の他のスコア〔日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力及び社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康、身体的側面のサマリースコア及び精神的側面のサマリースコア〕のいずれについても、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群及びセマグルチド1.7 mg群で有益な治療効果は認められなかった。IWQOL-Lite-CTのPsychosocial domain score及びTotal scoreについて、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群及びセマグルチド1.7 mg群で有益な治療効果が認められた。IWQOL-Lite-CTのPhysical domain scoreについては、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群で有益な治療効果が認められた。

患者報告アウトカムの結果の詳細は治験総括報告書に示す〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.5〕。

図 2.7.3.3-23 ベースラインから 68 週までの SF-36（すべてのスコア）の変化—治療方針 estimand（4382 試験）

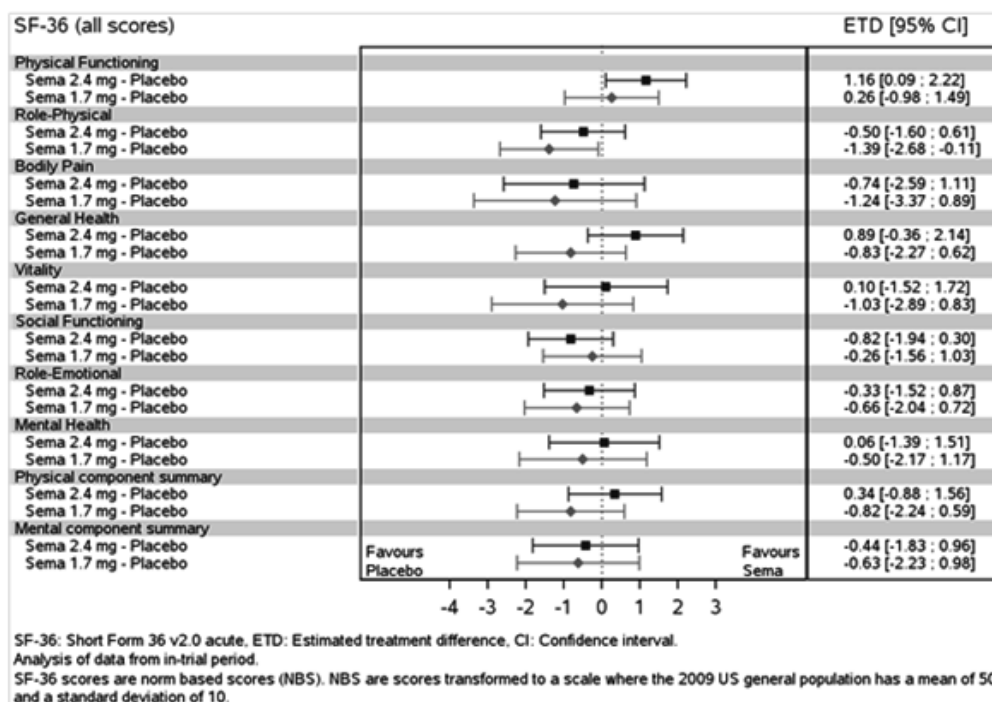
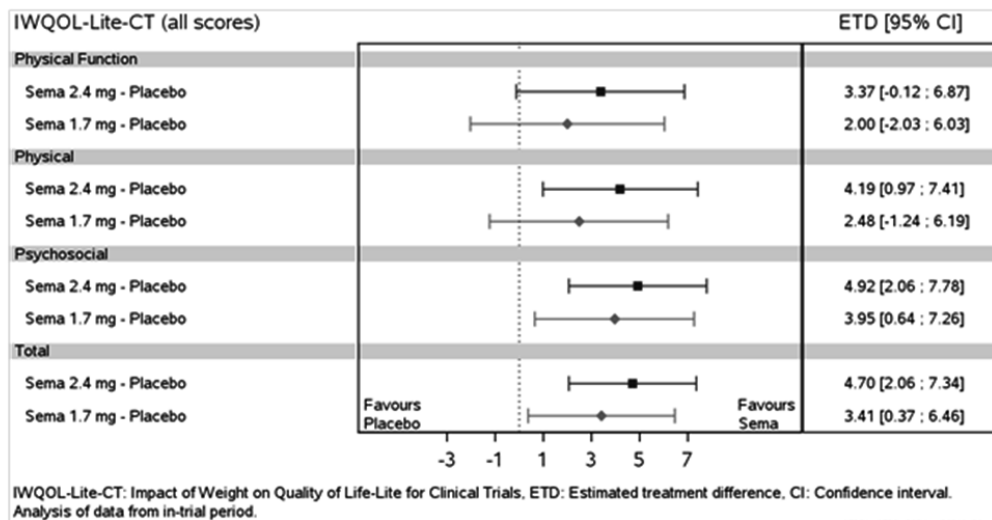


図 2.7.3.3-24 ベースラインから 68 週までの IWQOL-Lite-CT（すべてのスコア）の変化—治療方針 estimand（4382 試験）



4373 及び 4374 試験（国際共同試験）

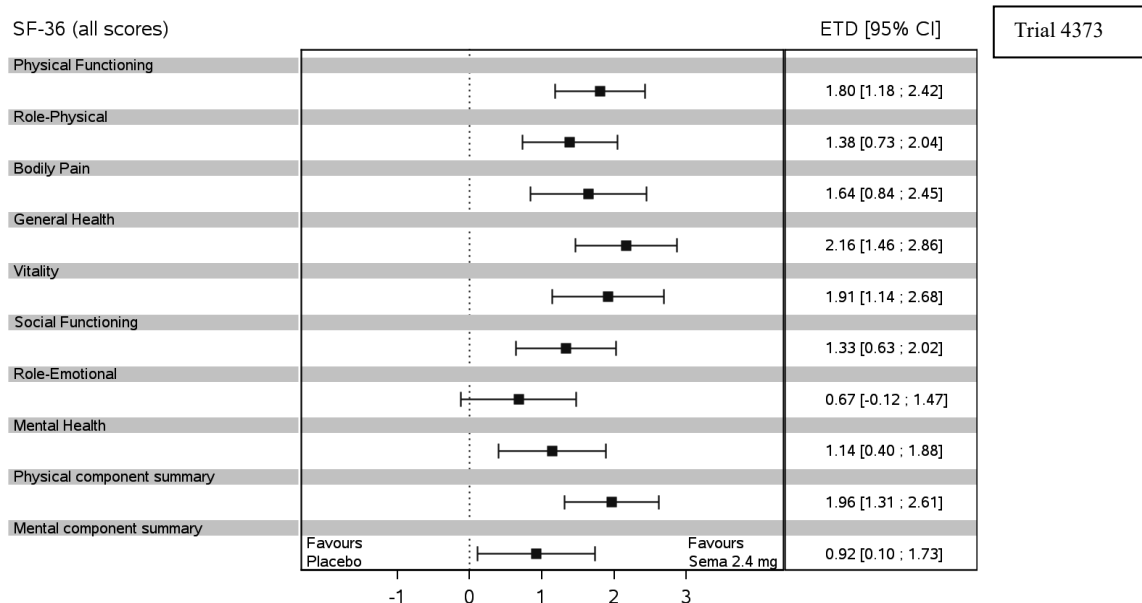
4373 及び 4374 試験では、SF-36 の身体機能のスコア及び IWQOL-Lite-CT の Physical function domain score について、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で有益な治療効果が示された（図 2.7.3.3-25 及び図 2.7.3.3-26）。いずれの試験でも、体重減少とともに、SF-36 の身体機能のスコア及び IWQOL-Lite-CT の Physical function domain score のベースラインから 68 週までの変化について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（検証的セカンダリーエンドポイント、表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3）。4374 試験では、SF-36 の身体機能のスコア及び IWQOL-Lite-CT の Physical

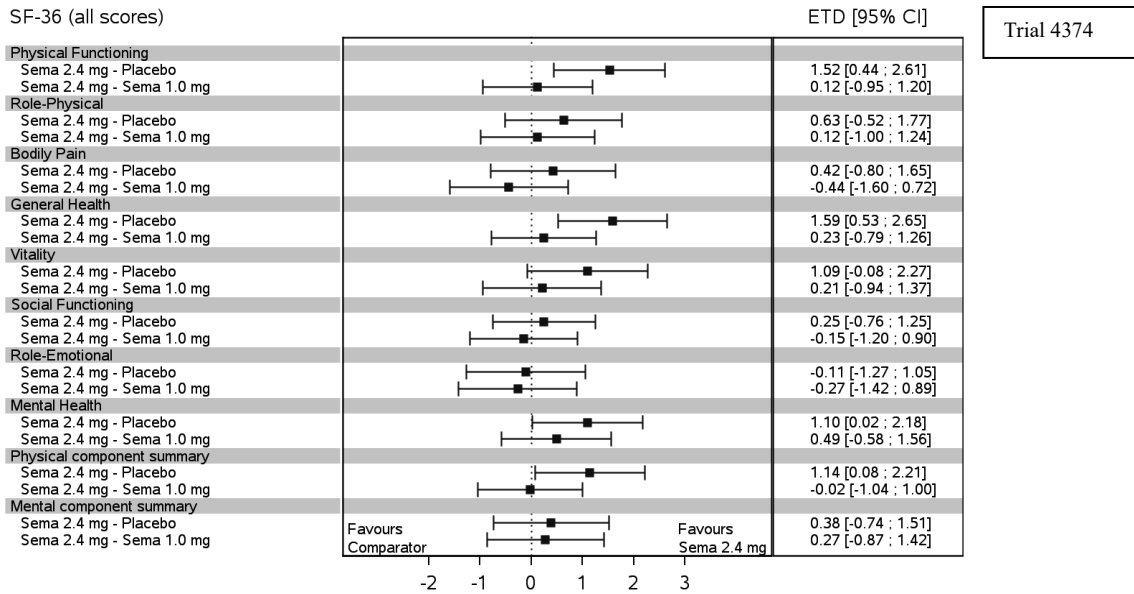
function domain score について、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな差は認められなかった。

4373 試験では、SF-36 のその他のスコアのうち、健康に関するすべての個々のドメインスコア、身体的側面のサマリースコア及び精神的側面のサマリースコアに対して、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で有益な治療効果が示された。4374 試験では、SF-36 の全体的健康感及び心の健康のドメインスコア、ならびに身体的側面のサマリースコアに対して、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で有益な治療効果が示された。いずれの試験でも、IWQOL-Lite-CT のその他すべてのスコア (Physical function domain score、Psychosocial domain score 及び Total score) について、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で有益な治療効果が示された。4374 試験では、SF-36 及び IWQOL-Lite-CT のその他のスコアに対し、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との間に明らかな差は認められなかった。

患者報告アウトカムの結果の詳細は治験総括報告書に示す [4373 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.5、4374 試験 (Module 5.3.5.1) Section 11.6] 。

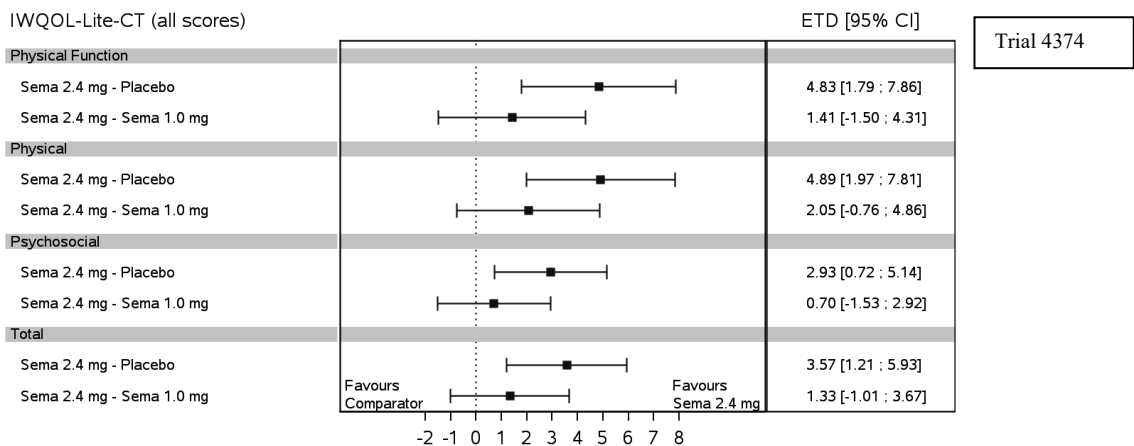
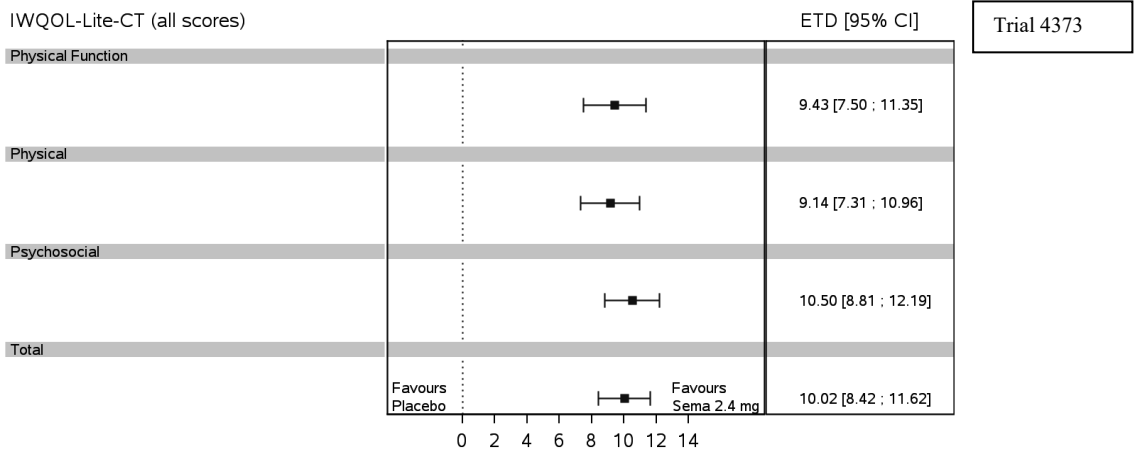
図 2.7.3.3-25 ベースラインから 68 週までの SF-36 (すべてのスコア) の変化—治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)





SF-36: Short Form 36 v2 0 acute ETD: Estimated treatment difference CI: Confidence interval Analysis of data from in-trial period
 SF-36 scores are norm based scores (NBS) NBS are scores transformed to a scale where the 2009 US general population has a mean of 50 and a standard deviation of 10

図 2.7.3.3-26 ベースラインから 68 週までの IWQOL-Lite-CT (すべてのスコア) の変化—治療方針 estimand (4373 及び 4374 試験)



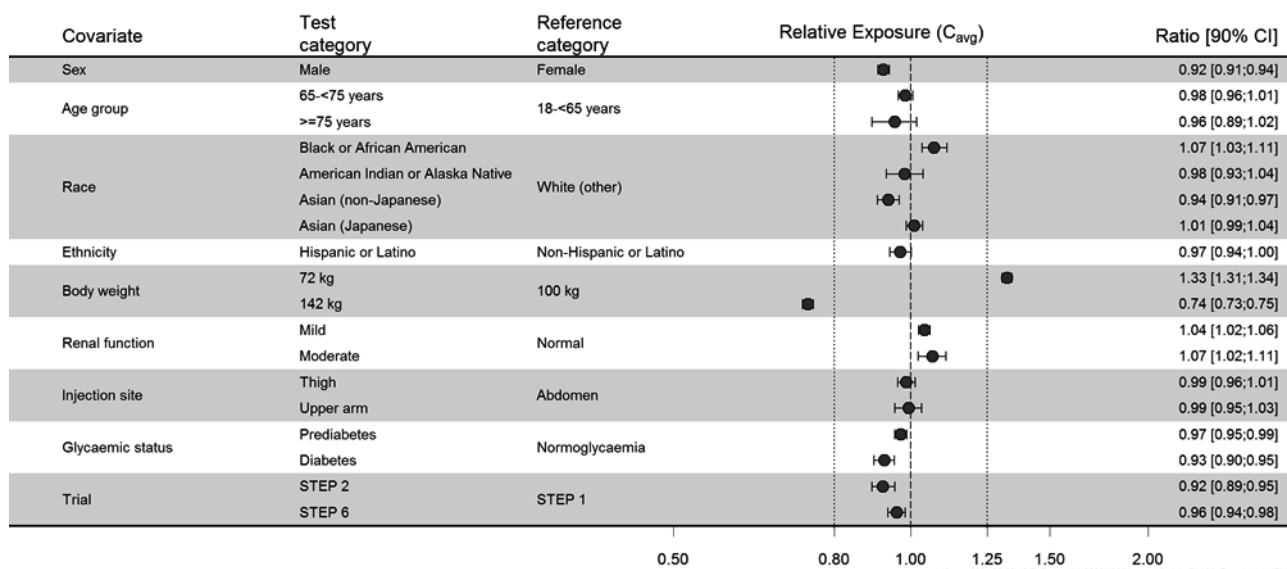
IWQOL-Lite CT: Impact of Weight on Quality of Life-Lite for Clinical Trials ETD: Estimated treatment difference CI: Confidence interval Analysis of data from in-trial period

2.7.3.3.8 部分集団における体重変化の結果の比較

2.7.3.3.8.1 ベースラインの被験者背景及び疾患特性別のセマグルチドの曝露量—母集団薬物動態解析

セマグルチドの曝露量が内因性民族的要因によって受ける影響の程度については、4373、4374 及び 4382 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析で検討した。セマグルチドの過去の試験の結果と同様に、曝露量に対して最も重要な共変量は体重であり、体重が重いほどセマグルチドの曝露量は小さくなった (図 2.7.3.3-27)。その他の共変量 (性別、年齢、人種、民族、腎機能、糖代謝の分類、投与部位及び試験) は、曝露量にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。詳細は Phase 3a modelling report (Module 5.3.3.5) 及び Module 2.7.2 に記載する。

図 2.7.3.3-27 セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響 (4373 試験、4374 試験及び 4382 試験)



Data are average dose-normalised semaglutide concentrations relative to a reference subject profile (non-Hispanic or Latino, White female in STEP 1 below 65 years, with a body weight of 100 kg, with normal renal function, being normoglycaemic and administering in the abdomen). The plot and the right column show estimated exposure ratios and 90% CIs. Body weight categories (72 and 142 kg) represent the 5% and 95% percentiles in the data. Vertical dotted lines indicate the acceptance interval for bioequivalence [0.80–1.25].

2.7.3.3.8.2 ベースラインの被験者背景及び疾患特性に基づくサブグループ解析

セマグルチドの治療効果に部分集団間で差が認められるかを検討するため、表 2.7.3.3-39 に示すサブグループ別に、ベースラインからの体重変化率 (%) を評価した (サブグループの区分の詳細は表 2.7.3.1-10)。サブグループ別の安全性評価は Module 2.7.4.5 に、サブグループ別のセマグルチドの薬物動態特性の評価は Phase 3a modelling report (Module 5.3.3.5) Section 5.2.2 に示す。

表 2.7.3.3-39 付録 2.7.3.6.7 に示すサブグループの一覧

Subgroup	Descriptive statistics	Statistical analyses
Age	Tables 1 to 3	Tables 33 to 35
Sex	Tables 4 to 6	Tables 36 to 38
Region	Tables 7 to 8	Tables 39 to 40
Country	Table 9	Table 41
Baseline body weight	Tables 10 to 12	Tables 42 to 44
Baseline BMI	Tables 13 to 15	Tables 45 to 47
Baseline renal function	Tables 16 to 18	Tables 48 to 50
Baseline glycaemic status	Tables 19 to 20	Tables 51 to 52
Baseline dyslipidaemia status	Tables 21 to 23	Tables 53 to 55
Baseline hypertension status	Tables 24 to 26	Tables 56 to 58

いずれのサブグループにおいても、セマグルチド 2.4 mg の治療効果は概ね同様に認められ、プラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg の有益な効果が示された。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との比較において、治療とサブグループとの交互作用は、性別（4373、4374 及び 4382 試験）、ベースラインの体重（4373 試験）、ベースラインの糖代謝の分類（4373 試験）及びベースラインの脂質異常症の有無（4382 試験）について認められた。これらのサブグループの結果を以下に示す。

性別

4373 試験では男性より女性の割合が高く、4382 試験では女性より男性の割合が高かった。4374 試験では男女の割合はほぼ均等であった。3 つの第 3 相試験では、男女の分布はすべての投与群で同様であった（[2.7.3.3.1.2 項](#)）。

3 つの第 3 相試験では、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との比較において、治療と性別のサブグループとの間に交互作用が認められた。群差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値に基づくと、体重減少率は男性と比較して女性で大きかった（[表 2.7.3.3-40](#)）。4382 試験では、セマグルチド 1.7 mg 群とプラセボ群との比較においても、治療と性別サブグループとの間に交互作用が認められた。

体重は、セマグルチドの曝露量の最も重要な共変量であることは以前より認められており、体重が軽いほど曝露量は大きくなる〔Phase 2 modelling report (Module 5.3.3.5) Figure 4〕。3 つの第 3 相試験では、ベースラインの平均体重は男性に比べ女性で低値であったため、男性と比較して女性における曝露量が高値となったことが、男性と比較して女性の体重減少率が大きかったことの一因と考えられた（付録 2.7.3.6.7、表 4～6）。

表 2.7.3.3-40 男女別の体重変化率 (%) –解析結果–治療方針 estimand (4373、4374 及び 4382 試験)

Trial	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Trial 4382					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Female	37	37	-12.98		
Male	64	61	-7.81		
Sema 2.4 mg					
Female	85	85	-16.06		
Male	114	108	-11.09		
Placebo					
Female	26	26	-0.27		
Male	75	74	-2.62		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Female			-12.71	[-16.36; -9.06]	
Male			-5.19	[-7.63; -2.75]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0008
Sema 2.4 mg - Placebo					
Female			-15.79	[-18.98; -12.59]	
Male			-8.47	[-10.59; -6.34]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0002
Trial 4373					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Female	955	885	-16.05		
Male	351	327	-11.58		
Placebo					
Female	498	431	-2.05		
Male	157	146	-3.57		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Female			-14.00	[-15.06; -12.94]	
Male			-8.02	[-9.79; -6.25]	
Test for treatment by subgroup interaction					<0.0001
Trial 4374					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Female	203	191	-8.73		
Male	200	189	-5.25		
Sema 2.4 mg					
Female	223	216	-10.99		
Male	181	172	-7.96		
Placebo					
Female	190	176	-3.56		
Male	213	200	-3.28		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Female			-7.44	[-8.99; -5.89]	
Male			-4.68	[-6.12; -3.24]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0110
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Female			-2.27	[-3.65; -0.88]	
Male			-2.71	[-4.16; -1.26]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.6648

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

ベースラインの体重

4382 試験では、ベースラインの体重カテゴリーが 80 kg 未満又は 80 kg 以上 90 kg 未満であった被験者の割合が比較的高かった。4373 試験では、各ベースラインの体重カテゴリーに被験者が概ね均等に

分布していた。4374 試験では、ベースラインの体重カテゴリーが 90 kg 未満であった被験者の割合が比較的高かった。いずれの試験でも、体重カテゴリーごとのベースラインの平均体重は投与群間で同程度であった（付録 2.7.3.6.7、表 10～12）。

セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との比較では、治療とベースラインの体重別サブグループとの間の交互作用は、4373 試験では認められたが、4374 及び 4382 試験では認められなかった。4373 試験では、群差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値に基づくと、ベースラインの体重が軽い被験者に比べ重い被験者で体重減少率（%）が小さかった（表 2.7.3.3-41）。この傾向は、4374 試験では顕著にはみられなかった。なお、3つの第3相試験では、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との比較において、治療とベースラインの BMI 別サブグループとの間に交互作用は認められなかった。4374 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群との比較において、治療とベースラインの BMI 別サブグループとの間に交互作用が認められた（付録 2.7.3.6.7、表 45～47）。

表 2.7.3.3-41 ベースラインの体重 (kg) カテゴリ別の体重変化率 (%) —解析結果—治療方針 estimand (4373、4374 及び 4382 試験)

Trial	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Trial 4382					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
<80	32	32	-10.48		
80-<90	37	34	-7.45		
90-<100	17	17	-10.26		
>=100	15	15	-11.63		
Sema 2.4 mg					
<80	73	72	-12.20		
80-<90	63	62	-11.94		
90-<100	28	27	-14.80		
>=100	35	32	-15.86		
Placebo					
<80	24	24	0.45		
80-<90	36	35	-0.13		
90-<100	23	23	-4.35		
>=100	18	18	-8.19		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
<80			-10.93	[-14.90;-6.96]	
80-<90			-7.32	[-10.77;-3.87]	
90-<100			-5.92	[-10.60;-1.23]	
>=100			-3.44	[-8.70;1.82]	
Test for treatment by subgroup interaction					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<80			-12.65	[-16.13;-9.17]	
80-<90			-11.81	[-14.88;-8.74]	
90-<100			-10.46	[-14.59;-6.32]	
>=100			-7.67	[-11.95;-3.39]	
Test for treatment by subgroup interaction					
0.1309					
0.3210					
Trial 4373					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
<90	339	318	-16.24		
90-<100	267	260	-16.75		
100-<115	331	299	-14.82		
>=115	369	335	-12.22		
Placebo					
<90	162	148	-2.27		
90-<100	151	130	-2.98		
100-<115	163	148	-1.79		
>=115	179	151	-2.65		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<90			-13.97	[-15.79;-12.14]	
90-<100			-13.76	[-15.70;-11.83]	
100-<115			-13.03	[-14.82;-11.24]	
>=115			-9.57	[-11.29;-7.85]	
Test for treatment by subgroup interaction					
0.0012					
Trial 4374					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
<90	151	140	-5.97		
90-<100	85	80	-7.42		
100-<115	81	76	-8.79		
>=115	86	84	-6.52		
Sema 2.4 mg					
<90	148	142	-9.04		
90-<100	77	76	-8.70		
100-<115	91	87	-10.45		
>=115	88	83	-10.64		
Placebo					
<90	141	133	-2.59		
90-<100	78	73	-2.25		
100-<115	94	89	-3.47		
>=115	90	81	-5.81		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<90			-6.45	[-8.19;-4.70]	
90-<100			-6.45	[-8.80;-4.11]	
100-<115			-6.98	[-9.13;-4.84]	
>=115			-4.83	[-7.02;-2.64]	
Test for treatment by subgroup interaction					
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
<90			-3.06	[-4.77;-1.36]	
90-<100			-1.28	[-3.51;0.94]	
100-<115			-1.66	[-3.82;0.50]	
>=115			-4.12	[-6.25;-1.98]	
Test for treatment by subgroup interaction					
0.5414					
0.2365					

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

ベースラインの糖代謝の分類

4373 及び 4382 試験では、ベースラインで正常血糖、pre-diabetes 又は 2 型糖尿病（4382 試験のみ）であった被験者の割合は、投与群間で同程度であった〔2.7.3.3.3.3 項及び 4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.3〕。なお、4374 試験では、すべての被験者がベースラインにおいて 2 型糖尿病を有していた。

4373 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との比較において、治療とベースラインの糖代謝の分類別サブグループとの間に交互作用が認められた。4373 試験では正常血糖の被験者に比べ pre-diabetes の被験者で体重減少率（%）は小さかったが（表 2.7.3.3-42）、4382 試験ではこのような傾向は認められなかった。4382 試験では、2 型糖尿病を有する被験者における治療効果が、他の糖代謝の分類に含まれる被験者と比較して小さい傾向がみられた。

表 2.7.3.3-42 ベースラインの糖代謝の分類別の体重変化率（%）－解析結果－治療方針 estimand（4373 及び 4382 試験）

Trial	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Trial 4382					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Normo-glycaemia	55	53	-11.10		
Pre-diabetes	21	20	-9.96		
T2D	25	25	-6.13		
Sema 2.4 mg					
Normo-glycaemia	106	102	-13.88		
Pre-diabetes	44	42	-15.87		
T2D	49	49	-9.26		
Placebo					
Normo-glycaemia	51	50	-2.61		
Pre-diabetes	25	25	-1.86		
T2D	25	25	-1.47		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Normo-glycaemia			-8.48	[-11.36; -5.60]	
Pre-diabetes			-8.10	[-12.49; -3.72]	
T2D			-4.66	[-8.86; -0.46]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.3202
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normo-glycaemia			-11.27	[-13.79; -8.74]	
Pre-diabetes			-14.01	[-17.72; -10.31]	
T2D			-7.78	[-11.46; -4.11]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0639
Trial 4373					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Normo-glycaemia	713	661	-15.78		
Pre-diabetes	593	551	-13.74		
Placebo					
Normo-glycaemia	392	341	-2.40		
Pre-diabetes	263	236	-2.44		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normo-glycaemia			-13.38	[-14.58; -12.18]	
Pre-diabetes			-11.31	[-12.71; -9.90]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0260

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

ベースラインの脂質異常症の有無

3 つの第 3 相試験では、ベースラインで脂質異常症を有する／有さない被験者の分布は投与群間で同様であった（付録 2.7.3.6.7、表 21～23）。

4382 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との比較において、治療とベースラインの脂質異常症の有無別サブグループとの間に交互作用が認められたが、4373 及び 4374 試験では認められなかった。4382 試験では、ベースラインで脂質異常症を有していた被験者に比べ、ベースラインで脂質異常症を有していなかった被験者の体重減少率 (%) が小さかったが (表 2.7.3.3-43)、4373 及び 4374 試験ではこのような傾向は認められなかった。

表 2.7.3.3-43 ベースラインの脂質異常症の有無別の体重変化率 (%) –解析結果–治療方針 estimand (4373、4374 及び 4382 試験)

Trial 4382	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Yes	88	85	-9.82		
No	13	13	-8.47		
Sema 2.4 mg					
Yes	178	173	-13.53		
No	21	20	-10.25		
Placebo					
Yes	80	79	-1.68		
No	21	21	-3.79		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Yes			-8.14	[-10.44;-5.85]	
No			-4.68	[-9.89;0.53]	
Test for treatment by subgroup interaction					
					0.2323
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-11.85	[-13.85;-9.86]	
No			-6.46	[-11.03;-1.89]	
Test for treatment by subgroup interaction					
					0.0339
Trial 4373	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Yes	499	477	-14.70		
No	807	735	-14.95		
Placebo					
Yes	226	202	-2.15		
No	429	375	-2.55		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-12.55	[-14.06;-11.04]	
No			-12.40	[-13.55;-11.24]	
Test for treatment by subgroup interaction					
					0.8719
Trial 4374	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Yes	277	264	-7.55		
No	126	116	-5.75		
Sema 2.4 mg					
Yes	265	257	-10.01		
No	139	131	-8.94		
Placebo					
Yes	284	268	-3.35		
No	119	108	-3.60		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-6.66	[-7.92;-5.40]	
No			-5.33	[-7.21;-3.46]	
Test for treatment by subgroup interaction					
					0.2446
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Yes			-2.46	[-3.68;-1.24]	
No			-3.19	[-4.97;-1.40]	
Test for treatment by subgroup interaction					
					0.5088

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

2.7.3.3.9 日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性の検討

2.7.3.3.9.1 被験者の内訳

国際共同試験及び東アジア試験（4373、4374 及び 4382 試験）の日本人集団における被験者の内訳を表 2.7.3.3-44 に示す。3 試験の日本人集団及び全集団（全集団については 2.7.3.3.1.1 項に示す）のいずれにおいても、無作為割り付けされたほとんどの被験者が治験薬の投与を受けた。いずれの集団においても、治験薬の投与を完了した被験者及び試験を完了した被験者の割合は概して高く、投与群間で同様であった。

詳細については、Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire population for trials 4373, 4374 and 4382 (Module 5.3.5.4) に示す。

表 2.7.3.3-44 日本人集団の被験者の内訳 (4373、4374 及び 4382 試験)

Trial 4382	Sema 1.7 mg		Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Randomised	92	(100)	179	(100)	89	(100)	360	(100)
Exposed	91	(98.9)	179	(100)	89	(100)	359	(99.7)
Treatment completion								
On-treatment at week 68 (treatment completers)	85	(92.4)	168	(93.9)	86	(96.6)	339	(94.2)
Trial product permanently discontinued	7	(7.6)	11	(6.1)	3	(3.4)	21	(5.8)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product								
Adverse event	2	(2.2)	5	(2.8)	1	(1.1)	8	(2.2)
Protocol violation	1	(1.1)	1	(0.6)	0		2	(0.6)
At the discretion of the investigator	1	(1.1)	1	(0.6)	0		2	(0.6)
Withdrawal of consent	2	(2.2)	1	(0.6)	0		3	(0.8)
Other	1	(1.1)	3	(1.7)	2	(2.2)	6	(1.7)
Trial completion								
Attended end-of-trial visit (trial completers)	90	(97.8)	177	(98.9)	89	(100)	356	(98.9)
Withdrawn from trial	2	(2.2)	2	(1.1)	0		4	(1.1)
<hr/>								
Trial 4373	Sema 2.4 mg		Placebo		Total			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Randomised			67	(100)	33	(100)	100	(100)
Exposed			67	(100)	33	(100)	100	(100)
Treatment completion								
On-treatment at week 68 (treatment completers)			63	(94.0)	31	(93.9)	94	(94.0)
Trial product permanently discontinued			4	(6.0)	2	(6.1)	6	(6.0)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product								
Adverse event			2	(3.0)	1	(3.0)	3	(3.0)
Lost to follow-up			1	(1.5)	0		1	(1.0)
Other			1	(1.5)	1	(3.0)	2	(2.0)
Trial completion								
Attended end-of-trial visit (trial completers)			66	(98.5)	33	(100)	99	(99.0)
Withdrawn from trial			1	(1.5)	0		1	(1.0)
<hr/>								
Trial 4374	Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Randomised	36	(100)	42	(100)	47	(100)	125	(100)
Exposed	36	(100)	42	(100)	47	(100)	125	(100)
Treatment completion								
On-treatment at week 68 (treatment completers)	35	(97.2)	40	(95.2)	46	(97.9)	121	(96.8)
Trial product permanently discontinued	1	(2.8)	2	(4.8)	1	(2.1)	4	(3.2)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product								
Adverse event	0		1	(2.4)	1	(2.1)	2	(1.6)
Safety concern as judged by the investigator	0		1	(2.4)	0		1	(0.8)
Other	1	(2.8)	0		0		1	(0.8)
Trial completion								
Attended end-of-trial visit (trial completers)	36	(100)	42	(100)	47	(100)	125	(100)
Withdrawn from trial	0		0		0		0	

N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects.

A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days. Permanent discontinuation is when a subject stopped taking trial product and did not resume treatment and is therefore not considered as 'on-treatment' at end of treatment period (week 68). Only reasons for permanent discontinuation of trial product or trial withdrawal actually recorded for at least one subject are presented.

2.7.3.3.9.2 被験者背景及びベースライン特性

3つの第3相試験において、日本人集団と全集団との間でベースライン特性（内因性民族的要因）の類似性について検討した。内因性民族的要因として、年齢、性別、BMI、体重、ベースラインのHbA1c、脂質異常症（有無）及び高血圧（有無）を検討した。

4382試験では、試験対象の大部分が日本人被験者（90%）であり、被験者背景及びベースライン特性は、日本人集団と全集団でほとんど一致していた。

4373試験では、女性の割合、BMI、体重、脂質異常症を有する被験者の割合及び高血圧を有する被験者の割合に集団間で差が認められた。日本人集団では、全集団と比較して、女性の割合が低く（46.0 vs. 74.1%）、BMI（31.5 vs. 37.9 kg/m²）及び体重（84.9 vs. 105.3 kg）の平均が低く、脂質異常症を有する被験者の割合（75.0 vs. 37.0%）及び高血圧を有する被験者の割合（53.0% vs. 36.0%）が高かった。

4374試験では、女性の割合、BMI及び体重に集団間で差が認められた。日本人集団では、全集団と比較して、女性の割合が低く（36.0 vs. 50.9%）、BMI（32.2 vs. 35.7 kg/m²）及び体重（89.1 vs. 99.8 kg）の平均が低かった。

さらに、被験者背景及びベースライン特性の日本人集団と全集団における違いが有効性及び安全性の評価に影響を与えるかどうかを評価した。その結果、日本人集団及び全集団間でみられた被験者背景及びベースライン特性の違いは、試験結果の評価に対して臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた。検討の詳細は、Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire population for trials 4373, 4374 and 4382（Module 5.3.5.4）に記載する。

2.7.3.3.9.3 有効性エンドポイント

3つの第3相試験のいずれでも、体重の低下の結果（治療方針 estimand）について、日本人集団及び全集団で一貫した傾向がみられた。

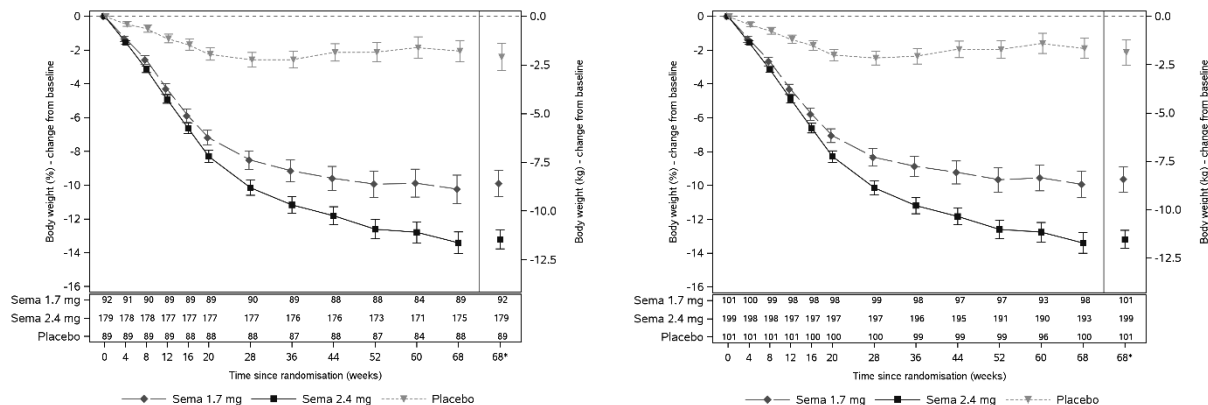
4382試験では、日本人集団及び全集団（[図 2.7.3.3-28](#) 及び [表 2.7.3.3-45](#)）のいずれでも、体重減少率（減少量）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きかった。日本人集団におけるプラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg の治療効果は、全集団で認められた治療効果と同様であった。いずれの集団でも、体重減少率（減少量）は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

4373試験では、日本人集団及び全集団（[図 2.7.3.3-28](#) 及び [表 2.7.3.3-46](#)）のいずれでも、体重減少率（減少量）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。日本人集団におけるプラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg の治療効果は、全集団で認められた治療効果と同様であった。

4374試験では、日本人集団及び全集団（[図 2.7.3.3-28](#) 及び [表 2.7.3.3-47](#)）のいずれでも、体重減少率（減少量）は、プラセボ群及びセマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。日本人集団におけるプラセボ及びセマグルチド 1.0 mg と比較したセマグルチド 2.4 mg の治療効果は、全集団で認められた治療効果と同様であった。

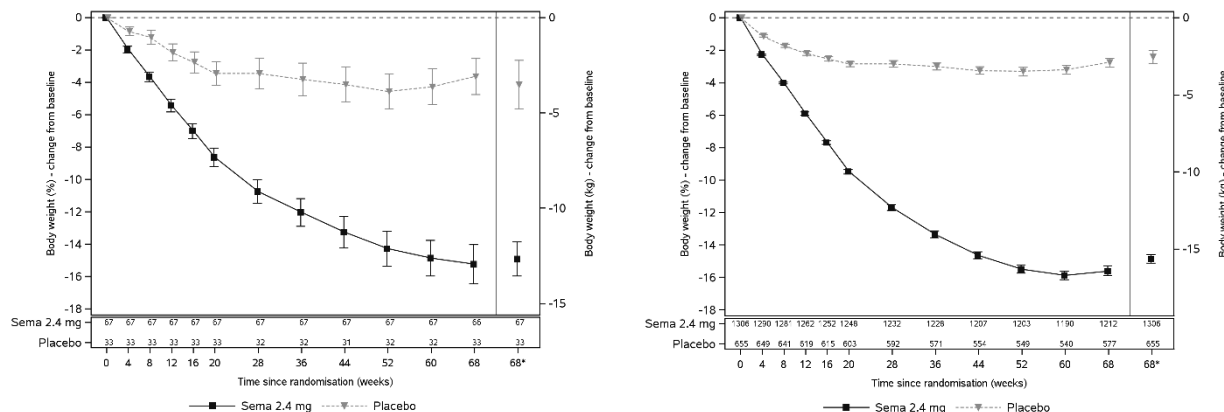
図 2.7.3.3-28 日本人集団（左）及び全集団（右）におけるベースラインからの体重変化率（変化量）の推移—治療方針 estimand（4373、4374 及び 4382 試験）

Trial 4382



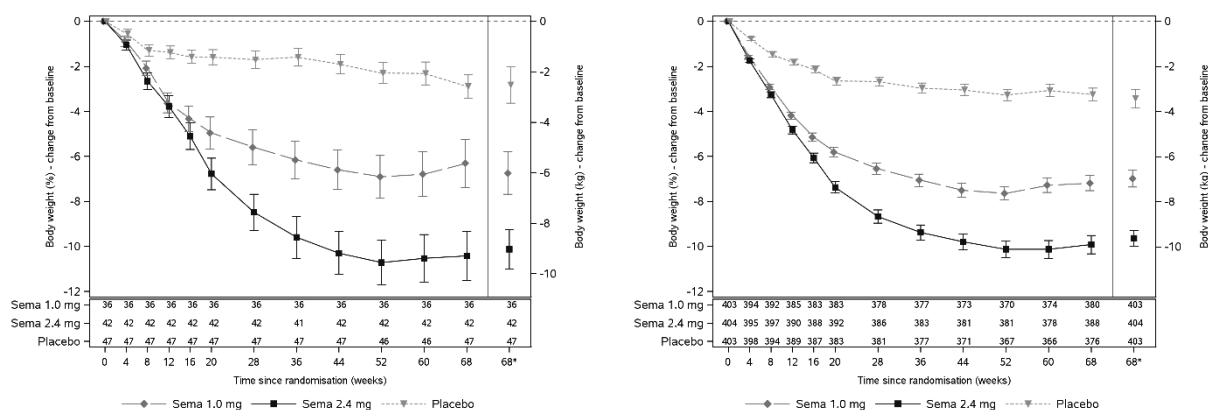
Overall mean body weight at baseline: 86.7 kg in the Japanese population, 87.5 kg in the entire trial population.

Trial 4373



Overall mean body weight at baseline: 84.9 kg in the Japanese population, 105.3 kg in the entire trial population.

Trial 4374



Overall mean body weight at baseline: 89.1 kg in the Japanese population, 99.8 kg in the entire trial population.

Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. *: Estimated means in % are from the primary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

表 2.7.3.3-45 日本人集団及び全集団におけるベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) - 解析結果 - 治療方針 estimand (4382 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI
<Japanese Population>				
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)				
Sema 1.7 mg	92	89	-9.91	
Sema 2.4 mg	179	175	-13.21	
Placebo	89	88	-2.40	
Treatment difference (%-points)				
Sema 2.4 mg - Placebo			-10.81	[-12.74; -8.89]
Sema 1.7 mg - Placebo			-7.51	[-9.72; -5.29]
<Entire trial Population>				
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)				
Sema 1.7 mg	101	98	-9.65	
Sema 2.4 mg	199	193	-13.19	
Placebo	101	100	-2.12	
Treatment difference (%-points)				
Sema 2.4 mg - Placebo			-11.06	[-12.88; -9.24]
Sema 1.7 mg - Placebo			-7.52	[-9.62; -5.43]

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period.

表 2.7.3.3-46 日本人集団及び全集団におけるベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) - 解析結果 - 治療方針 estimand (4373 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI
<Japanese Population>				
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)				
Sema 2.4 mg	67	66	-14.93	
Placebo	33	33	-4.15	
Treatment difference (%-points)				
Sema 2.4 mg - Placebo			-10.78	[-14.42; -7.15]
<Entire trial Population>				
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)				
Sema 2.4 mg	1306	1212	-14.85	
Placebo	655	577	-2.41	
Treatment difference (%-points)				
Sema 2.4 mg - Placebo			-12.44	[-13.37; -11.51]

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period.

表 2.7.3.3-47 日本人集団及び全集団におけるベースラインから 68 週までの体重変化率 (%) - 解析結果 - 治療方針 estimand (4374 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI
<Japanese Population>				
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)				
Sema 1.0 mg	36	36	-6.74	
Sema 2.4 mg	42	42	-10.13	
Placebo	47	47	-2.82	
Treatment difference (%-points)				
Sema 2.4 mg - Placebo			-7.31	[-9.65; -4.96]
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-3.39	[-5.95; -0.82]
<Entire trial Population>				
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)				
Sema 1.0 mg	403	380	-6.99	
Sema 2.4 mg	404	388	-9.64	
Placebo	403	376	-3.42	
Treatment difference (%-points)				
Sema 2.4 mg - Placebo			-6.21	[-7.28; -5.15]
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-2.65	[-3.66; -1.64]

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, Analysis of data from in-trial period.

4382 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、68 週に 5%、10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及び 1.7 mg 群で高かった (図 2.7.3.3-29)。5%以上の体重減少の達成に関するオッズ比に基づくと、日本人集団におけるプラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg の治療効果は、全集団で認められた治療効果と同様であった (表 2.7.3.3-48)。いずれの集団においても、5%、10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。

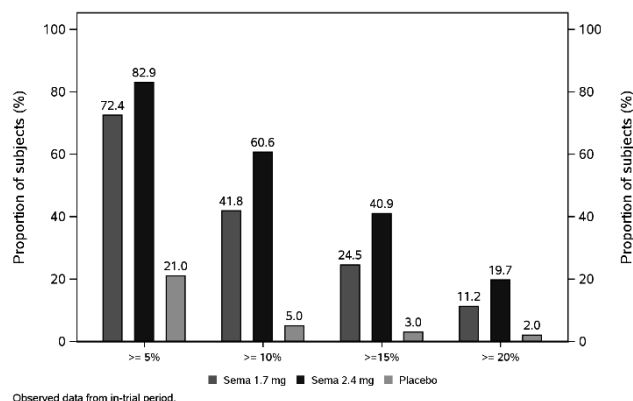
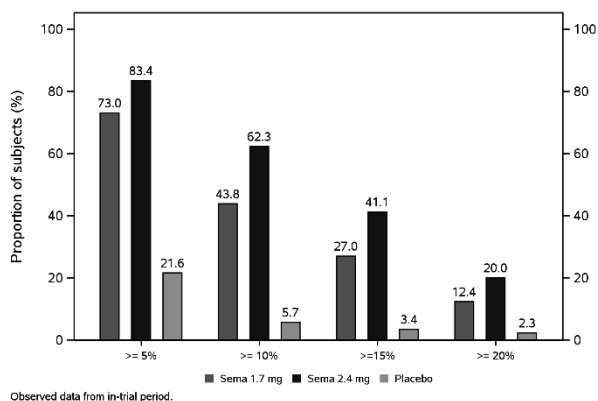
4373 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、68 週に 5%、10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった (図 2.7.3.3-29)。5%以上の体重減少の達成に関するオッズ比に基づくと、日本人集団におけるプラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg の治療効果は、全集団で認められた治療効果と同様であった (表 2.7.3.3-49)。

4374 試験では、日本人集団及び全集団のいずれでも、68 週に 5%、10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群及びセマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった (図 2.7.3.3-29)。5%以上の体重減少の達成に関するオッズ比に基づくと、日本人集団におけるプラセボ及び及びセマグルチド 1.0 mg と比較したセマグルチド 2.4 mg の治療効果は、全集団で認められた治療効果と同様であった (表 2.7.3.3-50)。

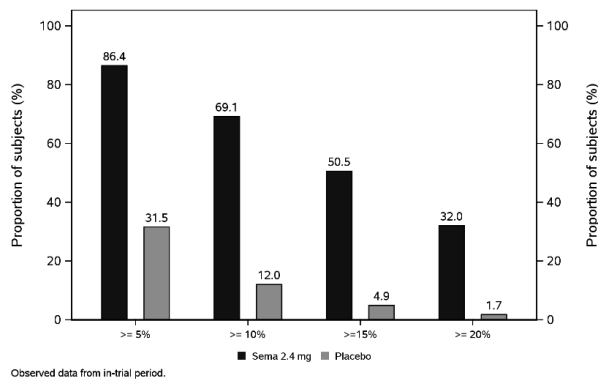
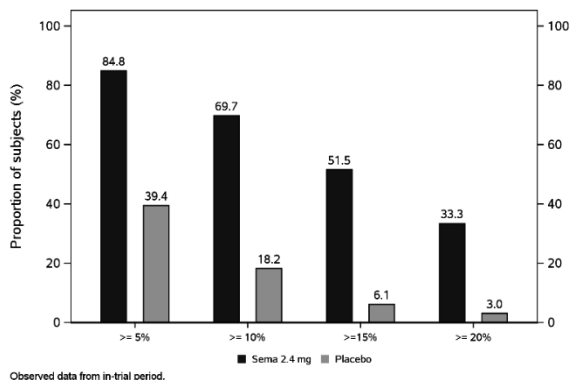
図 2.7.3.3-29

日本人集団（左）及び全集団（右）におけるベースラインから 68 週までに体重減少率の目標値を達成した被験者の割合—in-trial 観察期間（4373、4374 及び 4382 試験）

Trial 4382



Trial 4373



Trial 4374

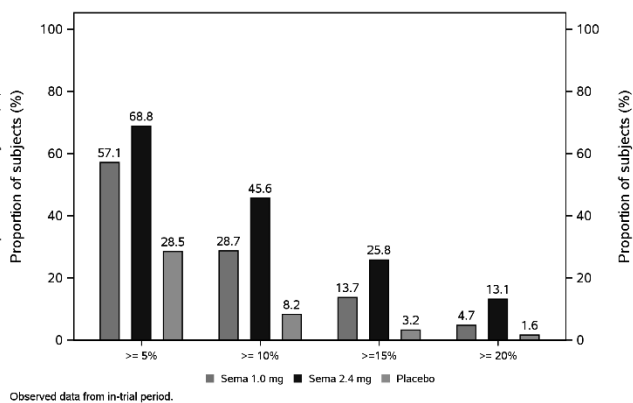
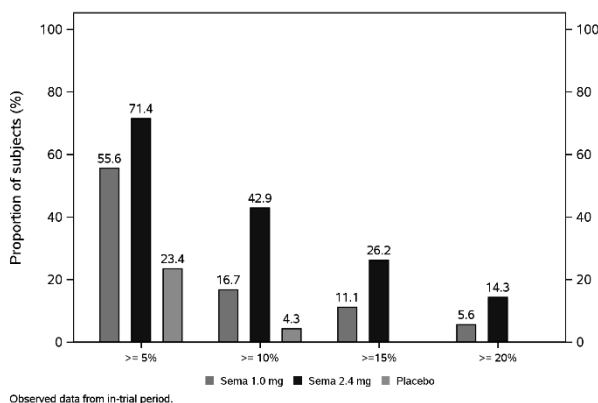


表 2.7.3.3-48 68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズー治療方針 estimand
－日本人集団及び全集団（4382 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI
<Japanese population>				
Odds at Visit 24 (week 68)				
Sema 1.7 mg	92	89	2.77	
Sema 2.4 mg	179	175	5.48	
Placebo	89	88	0.25	
Treatment odds ratio				
Sema 2.4 mg / Placebo			21.89	[10.87; 44.12]
Sema 1.7 mg / Placebo			11.06	[5.27; 23.24]
<Entire trial population>				
Odds at Visit 24 (week 68)				
Sema 1.7 mg	101	98	2.67	
Sema 2.4 mg	199	193	5.23	
Placebo	101	100	0.24	
Treatment odds ratio				
Sema 2.4 mg / Placebo			21.72	[11.27; 41.86]
Sema 1.7 mg / Placebo			11.08	[5.53; 22.22]

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

表 2.7.3.3-49 68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズー治療方針 estimand
－日本人集団及び全集団（4373 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI
<Japanese population>				
Odds at Visit 24 (week 68)				
Sema 2.4 mg	67	66	5.53	
Placebo	33	33	0.66	
Treatment odds ratio				
Sema 2.4 mg / Placebo			8.36	[3.14;22.21]
<Entire trial population>				
Odds at Visit 24 (week 68)				
Sema 2.4 mg	1306	1212	5.03	
Placebo	655	577	0.45	
Treatment odds ratio				
Sema 2.4 mg / Placebo			11.22	[8.88;14.19]

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval. Analysis of data from in-trial period.

表 2.7.3.3-50 68 週における 5%以上の体重減少の達成に関するオッズー治療方針 estimand
ー日本人集団及び全集団 (4374 試験)

	FAS	N	Estimate	95% CI
<Japanese population>				
Odds at Visit 24 (week 68)				
Sema 1.0 mg	36	36	1.42	
Sema 2.4 mg	42	42	2.40	
Placebo	47	47	0.28	
Treatment odds ratio				
Sema 2.4 mg / Placebo			8.59	[3.20; 23.04]
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.70	[0.63; 4.59]
<Entire trial population>				
Odds at Visit 24 (week 68)				
Sema 1.0 mg	403	380	1.28	
Sema 2.4 mg	404	388	2.08	
Placebo	403	376	0.43	
Treatment odds ratio				
Sema 2.4 mg / Placebo			4.88	[3.58; 6.64]
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.62	[1.21; 2.18]

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, Analysis of data from in-trial period.

さらに、合併症（2型糖尿病、脂質異常症及び高血圧）に関連するパラメータ〔血糖コントロール（HbA1c）、脂質パラメータ（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド）及び血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）〕について、2つの集団間の結果の一貫性を検討した。3つの第3相試験では、合併症（2型糖尿病、脂質異常症及び高血圧）の改善に関するセマグルチドの治療効果について、日本人集団と全集団で同様の傾向がみられた。

合併症に関連するパラメータの結果の詳細は、Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire population for trials 4373, 4374 and 4382 (Module 5.3.5.4) に示す。

2.7.3.3.9.4 日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性に関する結論

4373、4374 及び 4382 試験では、日本人集団及び全集団間でみられたベースライン特性（内因性要因）の違いは、試験結果の評価に対して臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた。このことから、すべての試験について、有効性及び安全性の評価は適切に行うことができると判断した。

4373、4374 及び 4382 試験では、有効性の結果に、日本人集団と全集団との間で一貫した傾向がみられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第3相試験で用いた投与量及び用量漸増法の選択

皮下投与用のセマグルチドは、1.0 mg までの用量で2型糖尿病の治療薬（オゼンピック皮下注）として承認されている。オゼンピック皮下注の第3相試験プログラムにおいて、セマグルチド 1.0 mg 週1回投与で一貫した体重減少が認められ、対照薬と比較して、5%及び10%以上の体重減少を達成した被験者の割合が高かった^{24,25,26,27,28,29,30,31,32}。肥満症の治療を目的としたセマグルチドの投与対象は2型糖尿病の開発プログラムの患者層とは異なるため、肥満症に対するセマグルチドの臨床用量は、目的とする患者集団を対象とした用量設定試験（4153試験）で検討した。

海外第2相用量設定試験（4153試験）の試験デザインを決定した時点では、2型糖尿病の開発プログラムで得られた初期データから、血漿中セマグルチド濃度の変動が大きい場合には胃腸障害の副作用が増加する可能性があることが示唆されていた。母集団薬物動態解析モデルに基づくシミュレーションから、セマグルチドの低用量での1日1回投与は、投与間隔が短いため、週1回投与と比較して薬物動態プロファイルの変動が小さいことが示された。このことから、4153試験では、セマグルチド濃度の変動を最小限に抑えながら（ピークからトラフへの変動が小さく、 C_{max} が低い）高い総曝露量に到達し、かつ次の用量に移行する前に定常状態に到達するよう4週ごとに用量を漸増する、5用量のセマグルチド（0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 mg）の1日1回投与を検討した。また、1日1回投与では漸増期間を短縮することが可能かを探索的に検討するため、2週ごとに漸増するセマグルチド 0.3 及び 0.4 mg の1日1回投与についても検討した。本試験の結果から、4週ごとに漸増するセマグルチド 0.4 mg の1日1回投与は、体重減少に対する効果が最も大きいことが示され、その忍容性は許容できるものであった（漸増期間が短い場合には結果が異なる）。4153試験のデザイン及び有効性の結果に関する詳細は、4153試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1, Section 9, 11）に示す。NN9535-4191試験（2型糖尿病患者を対象としたセマグルチドの1日1回投与）、2型糖尿病の開発プログラム（NN9535）の第3相試験（2型糖尿病患者を対象としたセマグルチドの週1回投与）ならびに4153試験（肥満患者を対象としたセマグルチドの1日1回投与）の結果から、用量漸増及び用量維持期間のいずれでも、体重減少、胃腸障害の有害事象の発現状況及び有害事象による投与中止に関して、週1回投与と比較して1日1回投与でのベネフィットは示されなかった（Phase 2 modelling report, Module 5.3.3.5, Section 4.4, Figures 21-22）。したがって、1日1回投与と同様の忍容性及び安全性プロファイルならびに好ましい有効性プロファイルを有し、かつ実臨床での薬剤投与の負担を軽減できる、週1回投与（セマグルチドは半減期が長い場合週1回投与に適している）を第3相試験の投与方法として選択した。

第2相試験の曝露量-反応解析の結果では、セマグルチドの曝露量の増加に伴い、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が高くなった（Phase 2 modelling report, Module 5.3.3.5, Section 4.2.3）。このため、第3相試験においては、セマグルチドを週1回投与したときに、4153試験のセマグルチド 0.4 mg 1日1回投与で到達した最高血漿中セマグルチド濃度（ C_{max} ）を超えないような投与量を選択することが重要であると考えた。セマグルチド 0.4 mg 1日1回投与に相当する曝露量が得られる週1回投与の用量の選択にあたっては、母集団薬物動態モデルを用いた。当該モデルでの検討結果から、セマグルチド週1回投与時の維持用量を 2.4 mg とすることで、定常状態における C_{max} が 4153試験のセマグルチド 0.4 mg 1日1回投与時と同程度（平均セマグルチド濃度が 14.3%低い）となると推定された。セマグルチド週1回の投与量を 2.8 mg（0.4 mg 1日1回投与の7日間の用量に相当）とした場合には、

4153 試験のセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与で到達した C_{max} を超えると推定された (Phase 2 modelling report, Module 5.3.3.5, Section 4.3.1)。さらに、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与と比較して、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与では、胃腸障害の有害事象を発現する被験者の割合は約 2% 低く、胃腸障害の有害事象により投与を中止する被験者の割合も低いと予測された (Phase 2 modelling report, Module 5.3.3.5, Section 4.4)。以上のことから、肥満症の第 3 相試験プログラムにおけるセマグルチドの維持用量は 2.4 mg (週 1 回投与) とすることとした。

国際共同の第 3 相試験に日本人被験者を組み入れ、海外と同じ用量を用いる妥当性

国際共同の第 3 相試験に日本人被験者を組み入れ、海外と同じ用量を用いる根拠は、以下に記載する 2 型糖尿病のための皮下投与のセマグルチド臨床開発プログラムに含まれる臨床薬理試験の結果、第 3 相試験の結果ならびに日本人及びコーカシアン 2 型糖尿病患者における曝露量-反応に関するシミュレーションに基づいた。さらに、臨床用量の妥当性は、肥満症のための第 3 相試験プログラムで得られるデータを用いて確認することとした。

- 2 型糖尿病のセマグルチド開発プログラムにおいて、健康男性被験者を対象とした臨床薬理試験 (NN9535-3634 試験) では、セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の週 1 回投与における薬物動態プロファイルは日本人及びコーカシアン被験者で類似していた。また、当該試験において安全性上の懸念は認められず、セマグルチドの忍容性及び安全性プロファイルは日本人及びコーカシアン被験者で同様であった。
- 2 型糖尿病のセマグルチド開発プログラムにおいて、日本人被験者が参加した国際共同の第 3 相臨床試験 (NN9535-3623 試験、NN9535-3626 試験及び NN9535-3627 試験) の結果から、体重に対する治療効果及び安全性プロファイルは日本人及び非日本人で大きく異なることが示された。
- 2 型糖尿病患者を対象としてセマグルチドを週 1 回投与した第 3 相試験 (NN9535-3623 試験、NN9535-3624 試験、NN9535-3626 試験及び NN9535-4091 試験) から得られた体重減少及び曝露量データに基づく曝露量-反応解析では、体重のベースラインからの変化に関する曝露量-反応関係に、日本人及び非日本人被験者との間に明らかな違いは認められず、いずれもより高い曝露量で追加のベネフィットが得られると考えられた。
- 2 型糖尿病のセマグルチド開発プログラムにおいて、広範な被験者集団でのセマグルチド週 1 回投与のデータがあり、過体重及び肥満被験者の BMI の基準に合致した日本人におけるセマグルチド週 1 回の投与経験が得られていた (例: NN9535-4091 試験に組み入れられた日本人被験者の BMI は 16~53 kg/m²)。

肥満症のための第 3 相試験プログラムでは、週 1 回 1.0 mg を超えるセマグルチドを投与する日本人被験者の安全性を確保するため、試験実施中にモニタリングを注意深く実施することとした。

また、機構の助言に従い、目標とする効能又は効果に合致した日本人肥満症患者における臨床用量を検討できるよう、東アジア試験 (4382 試験) において 2 つの用量 (2.4 mg 及び 1.7 mg) のセマグルチド群を設定した。

さらに、日本人肥満患者における臨床推奨用量を支持する情報を得るため、肥満症のための臨床試験プログラムに含まれるいくつかの第3相試験から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析に基づく薬物動態特性の評価ならびに曝露量-反応関係の評価を行うこととした。

2.7.3.4.2 推奨用法及び用量

肥満症治療のためのセマグルチドの推奨臨床用量は2.4 mg（週1回）が適切と考える。治療対象となるすべての患者において2.4 mgの用量を目指し、2.4 mgで良好な忍容性が得られない場合に限り、漸増期間の延期や一時的な減量の検討が推奨される。

2.7.3.3.2項に示すように、4382、4373及び4374試験では、様々な肥満に関連する合併症を有する過体重又は肥満被験者において、68週間のセマグルチド2.4 mgの投与により、臨床的に意味のある体重減少（体重減少率の推定値はそれぞれ13.19、14.85及び9.64%）が達成された。いずれの試験でも、体重減少に関してセマグルチド2.4 mgのプラセボに対する優越性が検証された。また、セマグルチド2.4 mgに割り付けられた被験者の大部分（～90%）は臨床的に意味があるとされている5%以上の体重減少を達成した。2型糖尿病を有する被験者を対象とした4374試験では、セマグルチド2.4 mgの投与により、HbA1cの大幅な低下（1.6%）に加えて、10%近くの体重減少が認められた。

さらに、セマグルチド2.4 mgの投与により、3つの合併症（2型糖尿病、高血圧及び脂質異常症）の改善が認められた（2.7.3.3.3項、2.7.3.3.4項及び2.7.3.3.5項）。

いずれの試験でも、セマグルチド2.4 mgの投与により、HbA1cの低下を指標とした糖代謝の改善がみられた。予想したとおり、2型糖尿病を有する被験者を対象とした4374試験では、最も大きいHbA1cの低下（1.6%の低下、ベースラインの平均：8.1%）が認められ、また、4382試験では、2型糖尿病を有さない被験者と比較して2型糖尿病を有する被験者でより大きなHbA1cの低下がみられた。この血糖コントロールの大きな改善は、プラセボと比較して、経口糖尿病薬の減量がみられた被験者数が多いことにも反映されている。2型糖尿病を有さない被験者においても糖代謝の改善が確認されており、セマグルチド2.4 mgの投与では、プラセボと比較してHbA1cの大幅な低下が認められ、ベースラインでpre-diabetesに分類されていた被験者のうち68週に正常血糖まで改善した被験者の割合も高かった。

いずれの試験でも、肥満症でよくみられる合併症である高血圧や脂質異常症などの心血管系リスク因子に対して、体重減少による好ましい効果が示された。68週間のセマグルチド2.4 mgの投与により、プラセボと比較して、持続的かつ臨床的に意味のある血圧の低下がみられ、降圧薬を減量した被験者も多かった。また、いずれの試験でも、セマグルチド2.4 mgの投与による脂質プロファイルの全般的な改善がみられた。

4373及び4374試験では、JASSOガイドラインに基づく部分集団における有効性の結果は、全集団の結果と同様であり、日本におけるセマグルチド2.4 mgの治療対象患者に対するベネフィットをさらに支持するものであった。

4374及び4382試験では、それぞれ週1回投与のセマグルチド1.0 mg及びセマグルチド1.7 mgの投与群が設定されており、これらの用量での結果から、セマグルチド用量の増加に伴って体重減少が大きくなることが示された。4374試験では、体重減少におけるセマグルチド1.0 mgに対するセマグルチド2.4 mgの優越性が示された。4382試験では、体重減少に対する治療効果は、セマグルチド1.7 mgと

比較してセマグルチド 2.4 mg で大きかった。さらに、5%、10%、15%又は 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg (4374 試験) 及び 1.7 mg (4382 試験) と比較して、セマグルチド 2.4 mg で高かった。4382 試験では、内臓脂肪面積の変化に対する治療効果は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

肥満症は生涯にわたる問題に発展することも多く、一般的に、より大きな体重減少が健康転帰の改善につながることは注目すべき点であり、このことからセマグルチド 2.4 mg を推奨用量とすることが支持される。10~15%の体重減少により、変形性関節症、胃食道逆流症及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する患者の症状改善及び機能向上や、非アルコール性脂肪肝炎の炎症と線維化の抑制、頻尿性尿失禁の軽減が認められ、心血管疾患の改善及びリスク低下につながると言われている^{33,34}。また、15%を超える体重減少は、特に糖尿病罹病期間が短い場合に、2型糖尿病の寛解、左室駆出率の保たれた心不全の改善及び心血管死亡率の低下につながる可能性も示唆されている^{35,36,37,38}。日本における調査研究 (J-SMART) では、腹腔鏡下スリーブ状胃切除施行後の体重減少率が 20%を超える患者で糖尿病の寛解率が高くなり、体重減少率が 15%を超える患者で脂質異常症の寛解率がやや高くなる傾向がみられた³⁹。また、日本人において、内臓脂肪面積のより大きな減少は、心血管系リスク因子の減少と関連することが報告されている⁴⁰。さらに、肝生検の結果に基づき組織学的に NASH であることと線維化が確認された患者 (日本人を含む) を対象とした、セマグルチド 1 日 1 回皮下投与を行った国際共同の第 2 相試験において、セマグルチドの用量の増加に伴い、体重減少は大きくなり、NASH の消失を達成した被験者の割合が高くなることが示された⁴¹。

さらに、4382 試験では、合併症に関連するパラメータを指標とした治療効果は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きい傾向がみられた。68 週における HbA1c の低下量に 2 つのセマグルチドの用量間で明らかな違いはみられなかったが、2 型糖尿病を有するサブグループでは、68 週における HbA1c の平均はいずれの用量でも 6.1%であり、糖尿病治療ガイドの「血糖正常化を目指す際の目標値」(6.0%未満)に近い値となっており、また、2 型糖尿病を有さないサブグループでは、ベースライン時に pre-diabetes に分類されていた被験者のうち、68 週までに正常血糖まで改善した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。68 週の収縮期及び拡張期血圧の低下量に 2 つのセマグルチドの用量間で明らかな違いはみられなかったが、治験薬投与期間中に降圧薬を減量した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高い傾向がみられた。概して、すべての脂質パラメータにおける治療効果は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で数値的に大きい傾向がみられた。

3 つの第 3 相試験では、セマグルチド 2.4 mg の忍容性及び安全性プロファイルは、2 型糖尿病のための皮下投与用のセマグルチド (オゼンピック皮下注) を含め、既承認の GLP-1 受容体作動薬と概ね同様であり、予期されない所見は認められなかった。最も高頻度でみられた有害事象は、予想されたとおり、「悪心」、「下痢」、「便秘」及び「嘔吐」を含む胃腸障害の有害事象であり、これらの事象が、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で有害事象による投与中止が多かった主な理由であった。

推奨する用量漸増法に従うことにより、セマグルチド 2.4 mg の胃腸障害の有害事象に関する忍容性は許容できる程度となり、また、必要に応じて用量漸増期間を延期することも可能である。さらに、大部分の患者で、忍容性は経時的に改善すると考えられる。なお、セマグルチド 2.4 mg では、胃腸障

害の有害事象を発現した被験者の割合が比較的高かったにもかかわらず、これらの事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg を投与した被験者の 2.0～4.5%程度であった。このことは、胃腸障害のリスクを被験者が認識しており、これらの事象の大部分が経時的に改善することにより、多くの被験者は治療の継続が可能であったことを示している。また、胃腸障害の有害事象の発現頻度は、4382 試験のセマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群で概ね同様であった。このことから、セマグルチド 1.7 mg と比較して、セマグルチド 2.4 mg の投与により、安全性や忍容性に新たな懸念を生じることなく、より好ましい効果が得られると考えた。

セマグルチド 2.4 mg の治療効果及び許容できる安全性プロファイルは、ベースラインの合併症等を含む内因性民族的要因にかかわらず一貫して認められた (2.7.3.3.8.2 項及び Module 2.7.4.5.2 及び Module 2.7.4.5.3)。さらに、母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析における体重減少に対するベネフィットと胃腸障害のリスクに関する結果は、セマグルチド 2.4 mg を支持するものであった (Phase 3 modelling report, Module 5.3.3.5)。

以上のように、セマグルチド 2.4 mg は、これまでに得られているセマグルチドの安全性プロファイルと異なるような安全性上の懸念はなく、体重、内臓脂肪面積及び合併症の改善に対して、セマグルチド 1.7 mg より好ましい効果が認められていることから、日本における肥満症治療のために推奨される臨床用量と考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 曝露期間

4373、4374 及び 4382 試験において予定された投与期間は、16 週間の用量漸増期間を含む 68 週であった（[図 2.7.3.1-1](#)）。3 試験のいずれでも、試験及び投与を完了した被験者の割合は高く、約 80%～90%であった（[表 2.7.3.3-1](#) 及び [表 2.7.3.3-2](#)）。

On-treatment 観察期間における治験薬投与期間（14 日間の許容期間を含む）の中央値は、3 試験のすべての投与群で 69.1 週間であった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.26、4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.23、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.23〕。

期間別（ヵ月）の on-treatment 観察期間（14 日間の許容期間を含む）の要約を治験総括報告書に示す〔4382 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.33、4373 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.30、4374 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.1.30〕。いずれの試験でも、セマグルチド 2.4 mg の 15 ヶ月以上（用量漸増後に維持用量を約 1 年間）の投与を受けた被験者の割合は約 80%～90%であった。

2.7.3.5.2 体重変化の推移

体重変化の推移に関する詳細は [2.7.3.3.2.1](#) 項に示す。3 試験では、体重減少は投与初期から認められ、その減少は試験期間を通して維持された。

4382 試験では、セマグルチドによる体重減少は投与初期からみられた（in-trial 観察期間、[図 2.7.3.3-1](#)）。セマグルチド 2.4 mg 群では、セマグルチド 1.7 mg 群と比較して、68 週まで体重はやや速やかに減少した。

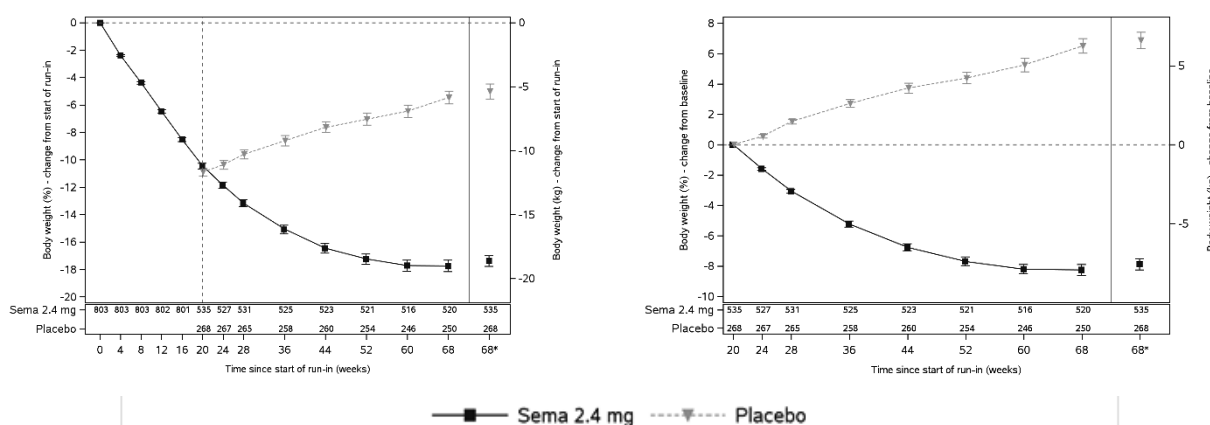
4373 及び 4374 試験では、セマグルチド 2.4 mg による体重減少が投与開始から約 52～60 週まで認められ、その後は 68 週まで安定して推移した（in-trial 観察期間、[図 2.7.3.3-4](#)）。

2.7.3.5.3 体重減少の持続及び投与終了の影響

1 つの海外第 3 相試験（4376 試験）では、すべての被験者（2 型糖尿病を有さない）に対し、最初の 20 週間の導入期間（16 週間の用量漸増期間を含む）にセマグルチドを投与した。20 週時点で、セマグルチドの維持用量（2.4 mg）に到達した被験者を、セマグルチドの継続投与群及びプラセボ投与への切り替え群に無作為に割り付け、残り 48 週間の投与を行った。試験デザインの詳細は Module 2.7.6.14 に示す。

セマグルチドの継続投与群では、投与期間終了時まで体重の減少が継続してみられた。一方、プラセボへ切り替えた群では体重が徐々に再増加したが、0 週の体重までは戻らなかった（[図 2.7.3.5-1](#)）。

図 2.7.3.5-1 0 週からの体重変化率（左）及びベースライン（20 週）からの体重変化率（右）の推移—治療方針 estimand（4376 試験）

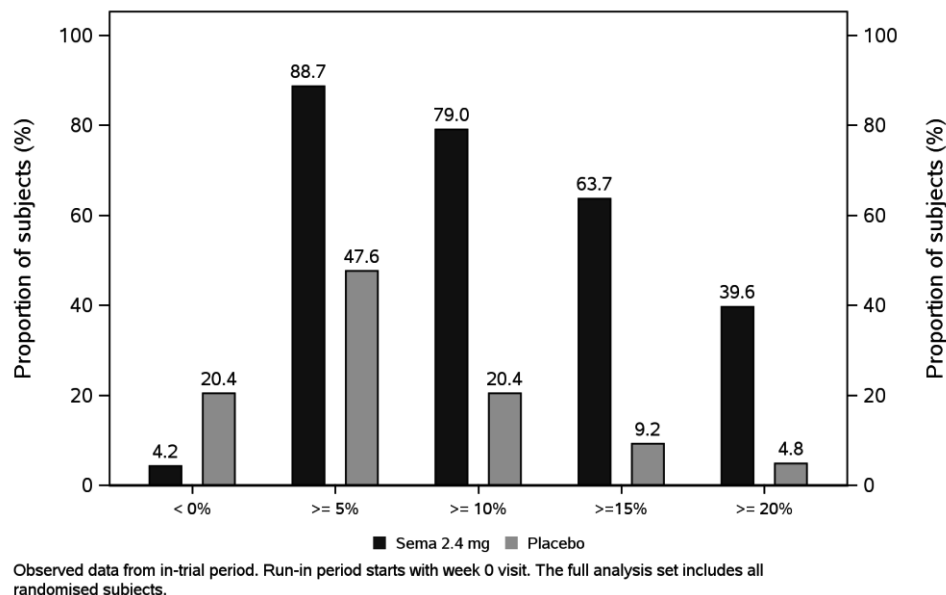


FAS. Observed data from in-trial period. Run-in period starts with week 0. Error bars are \pm standard errors of the mean. Numbers in the lower panel are subjects contributing to the mean. *: Estimated mean in % from primary analysis (week 68)

20 週間のセマグルチドの導入期間終了時に 5%以上の体重減少を達成していた被験者の割合は 89.5%であった [4376 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.26]。0 週（導入期間開始時）から 68 週までに 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg の継続投与群では導入期間終了時と同程度（88.7%）であったが、20 週においてプラセボへ切り替えた群では 47.6%であった（[図 2.7.3.5-2](#)）。4376 試験で 68 週間のセマグルチド投与期間終了時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、4373 試験（糖尿病を有さない被験者）における割合と同程度であった（[図 2.7.3.3-9](#)）。

0 週から 68 週までの体重増加のオッズは、プラセボへの切り替え群と比較してセマグルチド 2.4 mg の継続投与群で低かった [オッズ比 (セマグルチド 2.4 mg/プラセボ) : 0.18 (95%信頼区間 : 0.11; 0.30)] [4376 試験 (Module 5.3.5.1) EOT Table 14.2.29]。0 週（導入期間開始時）から 68 週までに体重増加（0%未満の体重減少率）がみられた被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg の継続投与群で 4.2%、プラセボへの切り替え群で 20.4%であった（[図 2.7.3.5-2](#)、in-trial 観察期間中に認められた割合）。

図 2.7.3.5-2 導入期間開始時（0 週）から 68 週までに体重が増加した（0%未満の体重減少率）被験者又は体重減少率の目標値を達成した被験者の割合—in-trial 観察期間（4376 試験）



ベースライン（20 週）から 68 週までの体重増加のオッズは、プラセボへの切り替え群と比較してセマグルチド 2.4 mg の継続投与群で低かった〔オッズ比（セマグルチド 2.4 mg / プラセボ）：0.04（95% 信頼区間：0.03; 0.06）〕〔4376 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.27〕。20 週から 68 週までに体重増加がみられた被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg の継続投与群で 15.2%、プラセボへの切り替え群で 82.4%であった〔4376 試験（Module 5.3.5.1）EOT Table 14.2.28、in-trial 観察期間中に認められた割合〕。

2.7.3.5.4 抗セマグルチド抗体

セマグルチド 2.4 mg 皮下投与時に認められた免疫原性は低く、2 型糖尿病のための皮下投与用のセマグルチド（オゼンピック）の 1.0 mg 及びヒト GLP-1 のアミノ酸骨格と高い相同性を示す他の GLP-1 アナログで報告されている免疫原性と同様であった。

4382 試験では、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体の検査結果が陽性であった被験者の割合は低かった〔セマグルチド 2.4 mg 群で 3.0%（6 例）、セマグルチド 1.7 mg 群で 1.0%（1 例）〕。セマグルチド 2.4 mg 群で抗セマグルチド抗体陽性であった 6 例のうち、5 例（2.5%）では内因性 GLP-1 に対する交叉反応陽性であった。抗体陽性検体のうち、*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体又は *in vitro* で中和作用を有する抗 GLP-1 抗体が陽性の検体はなかった〔4382 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5.10.3〕。

4373 試験では、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体の検査結果が陽性であった被験者の割合は低かった〔セマグルチド 2.4 mg 群で 2.9%（38 例）〕。抗セマグルチド抗体陽性であった 38 例のうち、20 例（1.5%）では内因性 GLP-1 に対する交叉反応陽性であった。*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体又は *in vitro* で中和作用を有する抗 GLP-1 抗体が陽性の検体はなかった〔4373 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5.11.3〕。

4374 試験では、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体の検査結果が陽性であった被験者の割合は低かった〔セマグルチド 2.4 mg 群で 3.0% (12 例)、セマグルチド 1.0 mg 群で 1.0% (4 例)〕。抗セマグルチド抗体陽性であった 16 例のうち、セマグルチド 2.4 mg 群の 7 例 (1.7%) 及びセマグルチド 1.0 mg 群の 4 例 (1.0%) では内因性 GLP-1 に対する交叉反応陽性であった。*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体又は *in vitro* で中和作用を有する抗 GLP-1 抗体が陽性の検体はなかった〔4374 試験 (Module 5.3.5.1) Section 12.5.11.3〕。

3 つの第 3 相試験では、ベースライン後のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体の検査結果が陽性であった被験者の割合は全体として低く (約 3%)、抗体反応が有効性に及ぼす影響はないと考えられた。セマグルチドの免疫原性リスクに関する評価の詳細は、Module 2.7.4.2.2.11 に示す。

2.7.3.6 付録

本概要に対する付録は、付録 2.7.3.6.1～付録 2.7.3.6.7 として添付した。

参考文献

- ¹ Lau J, Bloch P, Schaffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-80. PMID: 26308095. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
- ² 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン. ライフサイエンス出版. 2016年4月.
- ³ Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry: Developing products for weight management. Draft guidance. Feb 2007.
- ⁴ European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management (EMA/CHMP/311805/2014). 23 Jun 2016.
- ⁵ 国際共同治験に関する基本的な考え方について (平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) .
- ⁶ International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1) step 4. 11 Aug 1998.
- ⁷ ICH of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Guideline on statistical principals for clinical trials: Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials. ICH E9(R1). Final version (20 November 2019). 2019.
- ⁸ オゼンピック皮下注 SD 添付文書. 2021 年 6 月改訂 (第 3 版) ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
- ⁹ リベルサス錠 添付文書. 2020 年 6 月作成 (第 1 版) ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
- ¹⁰ ビクトーザ皮下注 添付文書. 2019 年 5 月改訂 (第 1 版) ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
- ¹¹ トルリシティ皮下注 添付文書. 2021 年 1 月改訂 (第 2 版) 日本イーライリリー株式会社
- ¹² バイエッタ皮下注 添付文書. 2020 年 10 月作成 (第 1 版) アストラゼネカ株式会社.
- ¹³ ビデュリオン皮下注 添付文書. 2020 年 10 月改訂 (第 1 版) アストラゼネカ株式会社.
- ¹⁴ リキスミア皮下注 添付文書. 2016 年 12 月改訂 (第 4 版) サノフィ株式会社.
- ¹⁵ Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *New Engl J Med*. 2009;360(9):859-73. PMID: 19246357. DOI: 10.1056/NEJMoa0804748.
- ¹⁶ Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study G. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med*. 2005;22(5):612-8. PMID: 15842517. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01474.x.
- ¹⁷ Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-99. PMID: 26284720. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
- ¹⁸ Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4022-9. PMID: 24144653. DOI: 10.2337/dc13-0234.
- ¹⁹ Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605. PMID: 20673995. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
- ²⁰ Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group*. *Obes Res*. 2000;8(1):49-61. PMID: 10678259. DOI: 10.1038/oby.2000.8.
- ²¹ Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. PMID: 26132939. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
- ²² 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 文光堂. 2020
- ²³ オゼンピック皮下注 SD インタビューフォーム. 2021 年 6 月改訂 (第 3 版) . ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
- ²⁴ Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbol JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-60. PMID: 28110911. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.

- ²⁵ Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-301. PMID: 29688502. DOI: 10.1210/jc.2018-00070.
- ²⁶ Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbol JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-54. PMID: 28385659. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.
- ²⁷ Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-66. PMID: 29246950. DOI: 10.2337/dc17-0417.
- ²⁸ Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355-66. PMID: 28344112. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.
- ²⁹ Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Ludemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86. PMID: 29397376. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
- ³⁰ Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):834-44. PMID: 31540867. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0.
- ³¹ Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-67. PMID: 30833170. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X.
- ³² Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100-9. PMID: 31539622. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117.
- ³³ Look Ahead Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*
- ³⁴ Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *AACE/ACE Guidelines. Endocr Pract* 2016;22(Suppl. 3):1-203.
- ³⁵ Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391:541-51.
- ³⁶ Benraoune F and Litwin SE. Reductions in Cardiovascular Risk After Bariatric Surgery. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:555-61.
- ³⁷ Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation* 2017;135:1577-85.
- ³⁸ Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1535-43.
- ³⁹ Saiki A, Yamaguchi T, Tanaka S, Sasaki A, Naitoh T, Seto Y, et al. Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3:638-647.
- ⁴⁰ Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2392-4.

- ⁴¹ Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1113-24.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

1.被験者背景データ：JASSO ガイドラインに基づ
く部分集団（4373 試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Subject disposition - summary - all subjects - STEP 1 population matching to target indication.....	3
2 Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	5
3 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	7
4 Comorbidities at screening - summary - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	9

1 Subject disposition - summary - all subjects - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Randomised	637 (100)	299 (100)	936 (100)
Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria	9 (1.4)	4 (1.3)	13 (1.4)
Exposed	637 (100)	299 (100)	936 (100)
Analysis sets			
Full analysis set	637 (100)	299 (100)	936 (100)
Safety analysis set	637 (100)	299 (100)	936 (100)
Treatment completion			
On-treatment at week 68 (treatment completers)	554 (87.0)	242 (80.9)	796 (85.0)
After at least one temporary interruption	49 (7.7)	22 (7.4)	71 (7.6)
Attended end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	553 (86.8)	241 (80.6)	794 (84.8)
Trial product permanently discontinued	83 (13.0)	57 (19.1)	140 (15.0)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product			
Adverse event	41 (6.4)	8 (2.7)	49 (5.2)
Protocol violation	1 (0.2)	3 (1.0)	4 (0.4)
Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other	1 (0.2)	2 (0.7)	3 (0.3)
Pregnancy	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Lack of efficacy	0	10 (3.3)	10 (1.1)
At the discretion of the investigator	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Safety concern as judged by the investigator	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Withdrawal of consent	3 (0.5)	5 (1.7)	8 (0.9)
Lost to follow-up	9 (1.4)	10 (3.3)	19 (2.0)
Other	24 (3.8)	20 (6.7)	44 (4.7)
Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product	61 (9.6)	35 (11.7)	96 (10.3)
Trial completion			
Attended end-of-trial visit (trial completers)	614 (96.4)	280 (93.6)	894 (95.5)
Attended end-of-trial visit and end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	549 (86.2)	241 (80.6)	790 (84.4)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects.

A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days. Permanent discontinuation is when a subject stopped taking trial product and did not resume treatment and is therefore not considered as 'on-treatment' at end of treatment period (week 68). Temporary interruption is when a subject missed at least 2 consecutive doses of trial product and resumed treatment before end of treatment period (week 68).

Only reasons for permanent discontinuation of trial product or trial withdrawal actually recorded for at least one subject are presented.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:10 - tdispossum.sas/tdispossum.txt

Subject disposition - summary - all subjects - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Withdrawn from trial	23 (3.6)	19 (6.4)	42 (4.5)
Primary reason for trial withdrawal			
Withdrawal by subject	9 (1.4)	9 (3.0)	18 (1.9)
Lost to follow-up	13 (2.0)	10 (3.3)	23 (2.5)
Death	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Withdrawn from trial before week 68	13 (2.0)	15 (5.0)	28 (3.0)
Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects.

A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days. Permanent discontinuation is when a subject stopped taking trial product and did not resume treatment and is therefore not considered as 'on-treatment' at end of treatment period (week 68). Temporary interruption is when a subject missed at least 2 consecutive doses of trial product and resumed treatment before end of treatment period (week 68).

Only reasons for permanent discontinuation of trial product or trial withdrawal actually recorded for at least one subject are presented.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:10 - tdispossum.sas/tdispossum.txt

2 Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	637		299		936	
Age (years)						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
18-<65	542	(85.1)	257	(86.0)	799	(85.4)
65-<75	86	(13.5)	40	(13.4)	126	(13.5)
75-<85	8	(1.3)	2	(0.7)	10	(1.1)
>=85	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Sex						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
Female	421	(66.1)	208	(69.6)	629	(67.2)
Male	216	(33.9)	91	(30.4)	307	(32.8)
Country of residence						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
Argentina	17	(2.7)	11	(3.7)	28	(3.0)
Belgium	25	(3.9)	8	(2.7)	33	(3.5)
Bulgaria	22	(3.5)	8	(2.7)	30	(3.2)
Canada	17	(2.7)	7	(2.3)	24	(2.6)
Germany	47	(7.4)	18	(6.0)	65	(6.9)
Denmark	7	(1.1)	6	(2.0)	13	(1.4)
Finland	18	(2.8)	11	(3.7)	29	(3.1)
France	18	(2.8)	6	(2.0)	24	(2.6)
United Kingdom	32	(5.0)	23	(7.7)	55	(5.9)
India	10	(1.6)	5	(1.7)	15	(1.6)
Japan	58	(9.1)	24	(8.0)	82	(8.8)
Mexico	28	(4.4)	12	(4.0)	40	(4.3)
Poland	23	(3.6)	14	(4.7)	37	(4.0)
Russian Federation	42	(6.6)	20	(6.7)	62	(6.6)
Taiwan	13	(2.0)	4	(1.3)	17	(1.8)
United States	260	(40.8)	122	(40.8)	382	(40.8)
Ethnic origin						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
Not Hispanic or Latino	550	(86.3)	257	(86.0)	807	(86.2)
Hispanic or Latino	69	(10.8)	35	(11.7)	104	(11.1)
Not Applicable	18	(2.8)	6	(2.0)	24	(2.6)
Unknown	0		1	(0.3)	1	(0.1)
Race						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
White	472	(74.1)	231	(77.3)	703	(75.1)
Asian	83	(13.0)	33	(11.0)	116	(12.4)
Black or African American	41	(6.4)	20	(6.7)	61	(6.5)
Not Applicable	18	(2.8)	6	(2.0)	24	(2.6)
Other	13	(2.0)	4	(1.3)	17	(1.8)
American Indian or Alaska Native	10	(1.6)	5	(1.7)	15	(1.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0		0		0	
BMI (kg/m ²)						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
<30	56	(8.8)	20	(6.7)	76	(8.1)
30-<35	171	(26.8)	70	(23.4)	241	(25.7)
35-<40	216	(33.9)	110	(36.8)	326	(34.8)
>=40	194	(30.5)	99	(33.1)	293	(31.3)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index. Ethnic origin and race are recorded as 'Not Applicable' for France. The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Smoking habits						
N	637	(100)	299	(100)	936	(100)
Never smoked	383	(60.1)	177	(59.2)	560	(59.8)
Previous smoker	177	(27.8)	88	(29.4)	265	(28.3)
Current smoker	77	(12.1)	34	(11.4)	111	(11.9)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index. Ethnic origin and race are recorded as 'Not Applicable' for France.
The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:09 - tdemogsum.sas/tdemogsum.txt

3 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Age (years)			
N	637	299	936
Mean (SD)	52 (12)	53 (11)	52 (12)
Median	52	54	53
P5 ; P95	31 ; 70	34 ; 69	31 ; 70
Min ; Max	20 ; 86	18 ; 82	18 ; 86
Height (m)			
N	637	299	936
Mean (SD)	1.67 (0.09)	1.67 (0.09)	1.67 (0.09)
Median	1.66	1.66	1.66
P5 ; P95	1.53 ; 1.84	1.52 ; 1.83	1.53 ; 1.84
Min ; Max	1.44 ; 1.97	1.40 ; 1.90	1.40 ; 1.97
Body weight (kg)			
N	637	299	936
Mean (SD)	106.4 (22.3)	107.7 (22.0)	106.8 (22.2)
Median	104.2	105.1	104.4
P5 ; P95	76.0 ; 144.2	80.4 ; 150.2	77.0 ; 146.2
Min ; Max	61.8 ; 245.6	66.3 ; 211.0	61.8 ; 245.6
BMI (kg/m ²)			
N	637	299	936
Mean (SD)	38.0 (6.8)	38.6 (6.6)	38.2 (6.8)
Median	37.1	37.7	37.3
P5 ; P95	29.1 ; 50.9	29.3 ; 51.7	29.1 ; 50.9
Min ; Max	26.5 ; 83.0	27.6 ; 63.9	26.5 ; 83.0
Waist circumference (cm)			
N	637	299	936
Mean (SD)	116.5 (14.4)	117.6 (14.5)	116.9 (14.5)
Median	116.0	116.0	116.0
P5 ; P95	96.0 ; 140.0	97.2 ; 141.0	96.0 ; 140.5
Min ; Max	85.0 ; 180.0	86.0 ; 182.9	85.0 ; 182.9
HbA1c (%)			
N	637	299	936
Mean (SD)	5.8 (0.3)	5.8 (0.3)	5.8 (0.3)
Median	5.8	5.8	5.8
P5 ; P95	5.3 ; 6.2	5.3 ; 6.3	5.3 ; 6.3
Min ; Max	4.1 ; 6.6	4.6 ; 6.6	4.1 ; 6.6
HbA1c (mmol/mol)			
N	637	299	936
Mean (SD)	39.7 (3.3)	39.6 (3.3)	39.7 (3.3)
Median	39.9	39.9	39.9
P5 ; P95	34.4 ; 44.3	34.4 ; 45.4	34.4 ; 45.4
Min ; Max	21.3 ; 48.6	26.8 ; 48.6	21.3 ; 48.6

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, BMI: Body mass index, HbA1c: Haemoglobin A1c.

The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:07 - tdemogdesc.sas/tdemogdesc.txt

Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - full analysis
set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Fasting plasma glucose (mg/dL)			
N	633	298	931
Mean (SD)	97.5 (11.2)	97.2 (11.5)	97.4 (11.2)
Median	96.4	95.8	96.2
P5 ; P95	82.2 ; 117.1	82.2 ; 116.8	82.2 ; 117.1
Min ; Max	69.4 ; 166.0	66.5 ; 150.5	66.5 ; 166.0
Fasting plasma glucose (mmol/L)			
N	633	298	931
Mean (SD)	5.4 (0.6)	5.4 (0.6)	5.4 (0.6)
Median	5.4	5.3	5.3
P5 ; P95	4.6 ; 6.5	4.6 ; 6.5	4.6 ; 6.5
Min ; Max	3.9 ; 9.2	3.7 ; 8.4	3.7 ; 9.2

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, BMI: Body mass index, HbA1c: Haemoglobin A1c.
The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:07 - tdemogdesc.sas/tdemogdesc.txt

4 Comorbidities at screening - summary - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	637		299		936	
Number of female subjects	421		208		629	
Comorbidities						
Dyslipidaemia						
No	173	(27.2)	96	(32.1)	269	(28.7)
Yes	454	(71.3)	202	(67.6)	656	(70.1)
Unknown	10	(1.6)	1	(0.3)	11	(1.2)
Hypertension						
No	195	(30.6)	79	(26.4)	274	(29.3)
Yes	439	(68.9)	217	(72.6)	656	(70.1)
Unknown	3	(0.5)	3	(1.0)	6	(0.6)
Coronary artery disease						
No	602	(94.5)	284	(95.0)	886	(94.7)
Yes	31	(4.9)	14	(4.7)	45	(4.8)
Unknown	4	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.5)
Cerebrovascular disease						
No	627	(98.4)	292	(97.7)	919	(98.2)
Yes	8	(1.3)	6	(2.0)	14	(1.5)
Unknown	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
Obstructive sleep apnoea						
No	515	(80.8)	247	(82.6)	762	(81.4)
Yes	113	(17.7)	47	(15.7)	160	(17.1)
Unknown	9	(1.4)	5	(1.7)	14	(1.5)
Impaired glucose tolerance						
No	554	(87.0)	270	(90.3)	824	(88.0)
Yes	34	(5.3)	14	(4.7)	48	(5.1)
Unknown	49	(7.7)	15	(5.0)	64	(6.8)
Impaired fasting glucose						
No	523	(82.1)	252	(84.3)	775	(82.8)
Yes	86	(13.5)	33	(11.0)	119	(12.7)
Unknown	28	(4.4)	14	(4.7)	42	(4.5)
Elevated HbA1c						
No	421	(66.1)	212	(70.9)	633	(67.6)
Yes	178	(27.9)	70	(23.4)	248	(26.5)
Unknown	38	(6.0)	17	(5.7)	55	(5.9)
Menstrual disorder						
No	372	(88.4)	180	(86.5)	552	(87.8)
Yes	45	(10.7)	25	(12.0)	70	(11.1)
Unknown	1	(0.2)	2	(1.0)	3	(0.5)
Not Applicable	3	(0.7)	1	(0.5)	4	(0.6)
Polycystic ovarian syndrome						
No	394	(93.6)	191	(91.8)	585	(93.0)
Yes	23	(5.5)	10	(4.8)	33	(5.2)
Unknown	4	(1.0)	6	(2.9)	10	(1.6)
Not Applicable	0		1	(0.5)	1	(0.2)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects with the exception that the percentages for 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' is based on number of female subjects, HbA1c: Haemoglobin A1c. 'Elevated HbA1c' is defined as 5.7-6.4%. For 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' only answers from females are shown.

Comorbidities at screening - summary - full analysis set - STEP 1 population
matching to target indication

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Involuntary impaired fertility/infertility						
No	597	(93.7)	279	(93.3)	876	(93.6)
Yes	22	(3.5)	9	(3.0)	31	(3.3)
Unknown	18	(2.8)	11	(3.7)	29	(3.1)
Non-alcoholic fatty liver disease						
No	527	(82.7)	242	(80.9)	769	(82.2)
Yes	87	(13.7)	47	(15.7)	134	(14.3)
Unknown	23	(3.6)	10	(3.3)	33	(3.5)
Non-alcoholic steatohepatitis						
No	606	(95.1)	289	(96.7)	895	(95.6)
Yes	6	(0.9)	1	(0.3)	7	(0.7)
Unknown	25	(3.9)	9	(3.0)	34	(3.6)
Kidney disease						
No	614	(96.4)	284	(95.0)	898	(95.9)
Yes	20	(3.1)	12	(4.0)	32	(3.4)
Unknown	3	(0.5)	3	(1.0)	6	(0.6)
Obesity-related kidney disease						
No	626	(98.3)	296	(99.0)	922	(98.5)
Yes	0		1	(0.3)	1	(0.1)
Unknown	11	(1.7)	2	(0.7)	13	(1.4)
Symptomatic osteoarthritis of the knee						
No	513	(80.5)	231	(77.3)	744	(79.5)
Yes	120	(18.8)	66	(22.1)	186	(19.9)
Unknown	4	(0.6)	2	(0.7)	6	(0.6)
Symptomatic osteoarthritis of the hip						
No	596	(93.6)	273	(91.3)	869	(92.8)
Yes	36	(5.7)	24	(8.0)	60	(6.4)
Unknown	5	(0.8)	2	(0.7)	7	(0.7)
Hyperuricaemia/gout						
No	554	(87.0)	273	(91.3)	827	(88.4)
Yes	79	(12.4)	23	(7.7)	102	(10.9)
Unknown	4	(0.6)	3	(1.0)	7	(0.7)
Thyroid disease						
No	544	(85.4)	245	(81.9)	789	(84.3)
Yes	93	(14.6)	54	(18.1)	147	(15.7)
Unknown	0		0		0	
Asthma/chronic obstructive pulmonary disease						
No	559	(87.8)	261	(87.3)	820	(87.6)
Yes	77	(12.1)	38	(12.7)	115	(12.3)
Unknown	1	(0.2)	0		1	(0.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects with the exception that the percentages for 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' is based on number of female subjects, HbA1c: Haemoglobin A1c.

'Elevated HbA1c' is defined as 5.7-6.4%. For 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' only answers from females are shown.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:08 - tmedcomorbidsum.sas/tmedhistcomorbidsum.txt

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

2.有効性データ：JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	4
2 Body weight (kg) by week - mean plot - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	7
3 Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	8
4 Body weight change from baseline by week - mean plot - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	13
5 Body weight (%) change from baseline to week 68 - primary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	13
6 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	14
7 Odds of achieving at least 5% baseline body weight loss at week 68 - primary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	16
8 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline at week 68 - bar plot - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	16
9 BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	17
10 BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	20
11 Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	23
12 Waist circumference change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	26
13 HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	28
14 HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	30
15 HbA1c change from baseline to week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	32
16 Fasting plasma glucose by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	33
17 Fasting plasma glucose change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	35
18 Fasting serum insulin by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	37

19 Fasting serum insulin ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	38
20 Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	39
21 Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	42
22 Systolic blood pressure change from baseline to week 68 - confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	44
23 Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	45
24 Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication	48
25 Diastolic blood pressure change from baseline to week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	50
26 Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	51
27 Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	59
28 Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	65
29 Glycaemic category by week - shift table - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	68
30 Subjects receiving antihypertensive or lipid-lowering medication during trial - summary - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication.....	69

1 Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Body weight (kg) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	106.4 (22.3)	107.7 (22.0)	106.8 (22.2)
Median	104.2	105.1	104.4
P5 ; P95	76.0 ; 144.2	80.4 ; 150.2	77.0 ; 146.2
Min ; Max	61.8 ; 245.6	66.3 ; 211.0	61.8 ; 245.6
Visit 3 (week 2)			
N	635	298	
Mean (SD)	105.0 (22.1)	106.7 (21.7)	
Median	102.1	104.4	
P5 ; P95	75.0 ; 142.9	79.5 ; 150.4	
Min ; Max	59.7 ; 248.5	67.1 ; 209.0	
Visit 4 (week 4)			
N	631	299	
Mean (SD)	104.0 (22.1)	106.4 (21.6)	
Median	101.1	104.2	
P5 ; P95	74.0 ; 141.7	79.2 ; 150.0	
Min ; Max	59.2 ; 244.9	65.7 ; 206.6	
Visit 6 (week 8)			
N	630	295	
Mean (SD)	102.1 (22.0)	105.6 (21.6)	
Median	99.1	103.4	
P5 ; P95	72.0 ; 140.9	79.0 ; 147.6	
Min ; Max	58.4 ; 242.2	65.3 ; 202.0	
Visit 8 (week 12)			
N	624	284	
Mean (SD)	100.2 (21.8)	104.6 (21.3)	
Median	96.8	101.8	
P5 ; P95	70.0 ; 139.6	78.8 ; 146.8	
Min ; Max	57.4 ; 239.9	65.3 ; 204.8	
Visit 10 (week 16)			
N	619	284	
Mean (SD)	98.5 (21.8)	103.9 (20.4)	
Median	94.9	101.7	
P5 ; P95	68.7 ; 136.8	77.5 ; 141.5	
Min ; Max	56.6 ; 240.2	65.1 ; 200.4	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:10 - tdesc.sas/tdescbwit.txt

Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set -
STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Body weight (kg) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	620	278	
Mean (SD)	96.7 (21.7)	103.7 (20.8)	
Median	92.9	101.7	
P5 ; P95	66.8 ; 135.7	76.3 ; 145.7	
Min ; Max	54.5 ; 241.1	65.3 ; 199.4	
Visit 14 (week 28)			
N	614	273	
Mean (SD)	94.6 (21.9)	103.8 (20.9)	
Median	91.3	101.2	
P5 ; P95	64.8 ; 133.1	77.2 ; 143.6	
Min ; Max	52.8 ; 242.5	64.4 ; 198.8	
Visit 16 (week 36)			
N	613	266	
Mean (SD)	92.9 (22.1)	104.0 (21.5)	
Median	89.3	101.7	
P5 ; P95	63.0 ; 131.8	76.0 ; 142.8	
Min ; Max	51.1 ; 253.2	64.1 ; 196.2	
Visit 18 (week 44)			
N	601	261	
Mean (SD)	91.4 (21.9)	103.5 (21.4)	
Median	88.5	101.7	
P5 ; P95	61.2 ; 128.7	74.8 ; 142.0	
Min ; Max	50.0 ; 236.0	63.5 ; 192.8	
Visit 20 (week 52)			
N	602	262	
Mean (SD)	90.3 (21.4)	103.5 (21.9)	
Median	87.5	101.6	
P5 ; P95	59.6 ; 129.0	74.1 ; 143.6	
Min ; Max	47.8 ; 170.1	64.1 ; 192.4	
Visit 22 (week 60)			
N	595	255	
Mean (SD)	89.9 (21.5)	103.3 (21.9)	
Median	87.4	101.1	
P5 ; P95	58.3 ; 129.5	74.5 ; 145.5	
Min ; Max	48.5 ; 169.1	63.7 ; 190.4	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:10 - tdesc.sas/tdescbwit.txt

Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set -
STEP 1 population matching to target indication

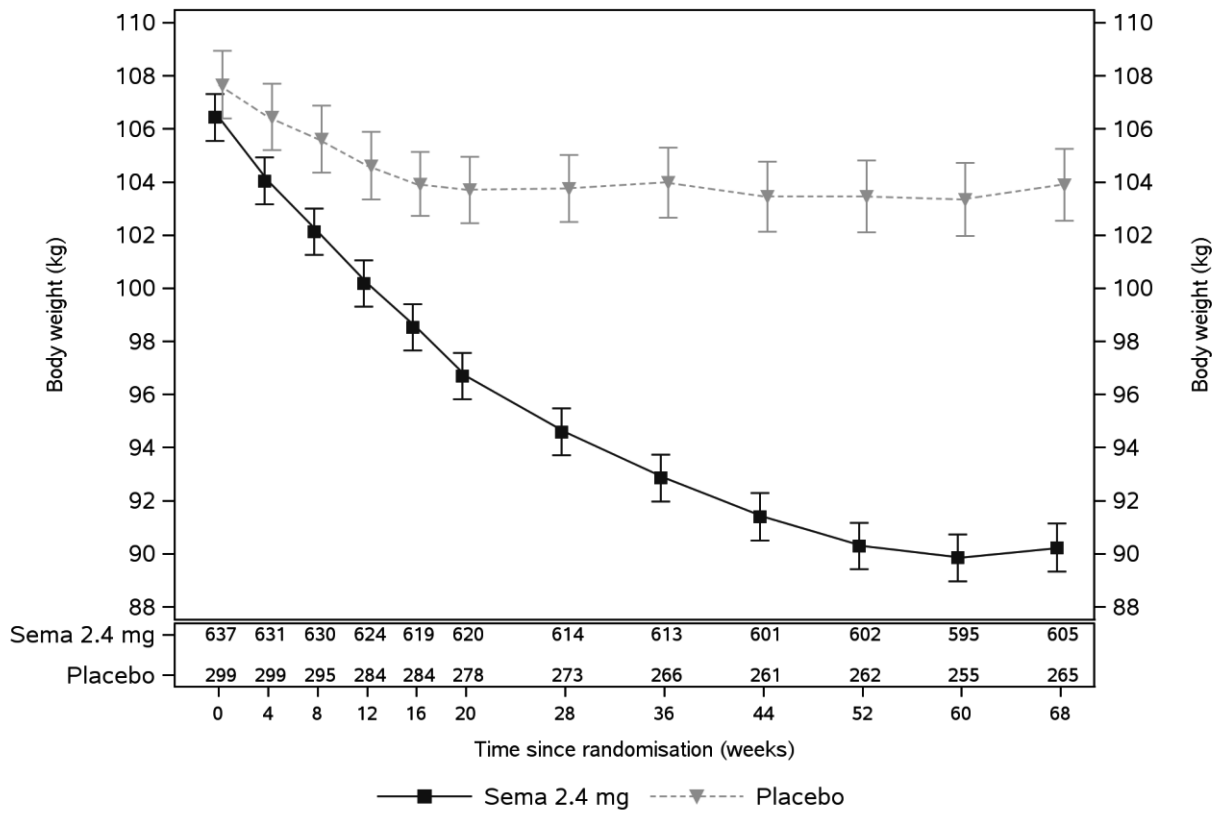
	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Body weight (kg) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	605	265	
Mean (SD)	90.2 (22.4)	103.9 (22.0)	
Median	87.3	101.3	
P5 ; P95	57.0 ; 130.2	74.9 ; 143.4	
Min ; Max	46.4 ; 188.9	62.8 ; 191.0	
Visit 25 (week 75)			
N	538	226	
Mean (SD)	92.1 (22.3)	104.4 (23.0)	
Median	89.8	101.1	
P5 ; P95	59.1 ; 134.5	73.5 ; 151.8	
Min ; Max	47.4 ; 176.9	64.2 ; 188.2	
Body weight (kg) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	544	239	
Mean (SD)	88.9 (21.4)	103.9 (22.5)	
Median	86.6	101.2	
P5 ; P95	56.9 ; 127.1	74.4 ; 150.7	
Min ; Max	46.4 ; 169.9	62.8 ; 191.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:10 - tdesc.sas/tdescbwit.txt

2 Body weight (kg) by week - mean plot - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

3 Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Body weight (%) - in-trial		
Visit 3 (week 2)		
N	635	298
Mean (SD)	-1.4 (1.3)	-0.8 (1.3)
Median	-1.3	-0.7
P5 ; P95	-3.7 ; 0.6	-2.8 ; 1.2
Min ; Max	-7.7 ; 2.7	-8.1 ; 2.7
Visit 4 (week 4)		
N	631	299
Mean (SD)	-2.3 (1.7)	-1.1 (1.7)
Median	-2.2	-1.0
P5 ; P95	-5.1 ; 0.5	-4.2 ; 1.4
Min ; Max	-9.5 ; 2.5	-7.4 ; 3.2
Visit 6 (week 8)		
N	630	295
Mean (SD)	-4.0 (2.5)	-1.9 (2.5)
Median	-3.9	-1.6
P5 ; P95	-8.2 ; -0.2	-6.6 ; 1.4
Min ; Max	-12.4 ; 6.4	-11.2 ; 7.6
Visit 8 (week 12)		
N	624	284
Mean (SD)	-5.8 (3.1)	-2.5 (3.0)
Median	-5.8	-2.0
P5 ; P95	-11.2 ; -1.1	-8.1 ; 1.4
Min ; Max	-17.0 ; 6.6	-15.3 ; 4.4
Visit 10 (week 16)		
N	619	284
Mean (SD)	-7.4 (3.8)	-2.8 (3.6)
Median	-7.3	-2.1
P5 ; P95	-13.7 ; -1.6	-9.4 ; 1.9
Min ; Max	-19.3 ; 4.5	-19.2 ; 5.4
Visit 12 (week 20)		
N	620	278
Mean (SD)	-9.2 (4.5)	-3.1 (4.1)
Median	-9.1	-2.3
P5 ; P95	-16.7 ; -2.0	-10.4 ; 1.9
Min ; Max	-24.1 ; 4.9	-21.5 ; 6.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:13 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (%) - in-trial		
Visit 14 (week 28)		
N	614	273
Mean (SD)	-11.2 (5.7)	-3.1 (4.7)
Median	-10.9	-2.2
P5 ; P95	-21.2 ; -2.1	-11.0 ; 2.6
Min ; Max	-28.5 ; 6.6	-24.3 ; 10.0
Visit 16 (week 36)		
N	613	266
Mean (SD)	-12.8 (6.6)	-3.2 (5.3)
Median	-12.4	-2.1
P5 ; P95	-24.5 ; -2.3	-13.2 ; 3.2
Min ; Max	-32.2 ; 5.7	-26.9 ; 8.1
Visit 18 (week 44)		
N	601	261
Mean (SD)	-14.0 (7.4)	-3.6 (5.5)
Median	-13.5	-2.6
P5 ; P95	-27.5 ; -2.7	-13.9 ; 3.4
Min ; Max	-35.5 ; 5.5	-29.2 ; 8.5
Visit 20 (week 52)		
N	602	262
Mean (SD)	-14.9 (8.0)	-3.6 (5.8)
Median	-14.3	-2.3
P5 ; P95	-29.4 ; -2.7	-13.0 ; 4.3
Min ; Max	-40.2 ; 6.8	-30.7 ; 8.2
Visit 22 (week 60)		
N	595	255
Mean (SD)	-15.2 (8.6)	-3.5 (6.2)
Median	-14.4	-2.3
P5 ; P95	-30.6 ; -2.0	-14.3 ; 5.5
Min ; Max	-41.1 ; 5.1	-32.8 ; 10.1
Visit 24 (week 68)		
N	605	265
Mean (SD)	-15.1 (9.4)	-3.0 (6.2)
Median	-14.8	-1.9
P5 ; P95	-31.7 ; -0.6	-14.0 ; 5.1
Min ; Max	-43.0 ; 10.1	-31.4 ; 9.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:13 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (%) - in-trial		
Visit 25 (week 75)		
N	538	226
Mean (SD)	-12.6 (9.0)	-2.5 (6.5)
Median	-11.8	-1.4
P5 ; P95	-29.0 ; 0.7	-14.1 ; 6.4
Min ; Max	-40.6 ; 12.4	-31.9 ; 9.5
Body weight (%) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	544	239
Mean (SD)	-16.0 (8.9)	-3.2 (6.2)
Median	-15.2	-2.2
P5 ; P95	-31.7 ; -3.4	-15.2 ; 4.8
Min ; Max	-43.0 ; 5.4	-31.4 ; 9.4
Body weight (kg) - in-trial		
Visit 3 (week 2)		
N	635	298
Mean (SD)	-1.5 (1.4)	-0.9 (1.6)
Median	-1.3	-0.7
P5 ; P95	-4.0 ; 0.6	-3.0 ; 1.2
Min ; Max	-8.4 ; 2.9	-13.4 ; 3.2
Visit 4 (week 4)		
N	631	299
Mean (SD)	-2.4 (1.9)	-1.2 (1.9)
Median	-2.3	-1.0
P5 ; P95	-5.4 ; 0.4	-4.9 ; 1.4
Min ; Max	-10.4 ; 2.7	-11.3 ; 3.2
Visit 6 (week 8)		
N	630	295
Mean (SD)	-4.2 (2.7)	-2.1 (3.0)
Median	-4.0	-1.7
P5 ; P95	-9.0 ; -0.2	-7.2 ; 1.4
Min ; Max	-15.2 ; 6.6	-15.8 ; 12.5
Visit 8 (week 12)		
N	624	284
Mean (SD)	-6.1 (3.4)	-2.7 (3.5)
Median	-5.9	-2.3
P5 ; P95	-11.9 ; -1.3	-7.9 ; 1.5
Min ; Max	-18.7 ; 6.8	-20.8 ; 5.1

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:13 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (kg) - in-trial		
Visit 10 (week 16)		
N	619	284
Mean (SD)	-7.8 (4.1)	-3.0 (4.1)
Median	-7.6	-2.2
P5 ; P95	-15.1 ; -1.7	-9.2 ; 2.1
Min ; Max	-22.0 ; 4.7	-23.7 ; 5.8
Visit 12 (week 20)		
N	620	278
Mean (SD)	-9.6 (4.9)	-3.3 (4.7)
Median	-9.4	-2.3
P5 ; P95	-18.1 ; -2.2	-10.7 ; 2.1
Min ; Max	-24.4 ; 4.2	-24.3 ; 7.0
Visit 14 (week 28)		
N	614	273
Mean (SD)	-11.7 (6.0)	-3.4 (5.4)
Median	-11.2	-2.4
P5 ; P95	-21.7 ; -2.4	-12.2 ; 2.6
Min ; Max	-31.7 ; 5.1	-25.4 ; 10.7
Visit 16 (week 36)		
N	613	266
Mean (SD)	-13.3 (7.0)	-3.5 (6.1)
Median	-12.6	-2.1
P5 ; P95	-25.6 ; -2.4	-14.3 ; 3.8
Min ; Max	-39.1 ; 7.6	-30.8 ; 8.7
Visit 18 (week 44)		
N	601	261
Mean (SD)	-14.5 (7.9)	-4.0 (6.4)
Median	-13.4	-2.5
P5 ; P95	-28.1 ; -3.1	-16.0 ; 3.9
Min ; Max	-44.4 ; 4.4	-35.5 ; 8.2
Visit 20 (week 52)		
N	602	262
Mean (SD)	-15.4 (8.4)	-3.9 (6.6)
Median	-14.6	-2.6
P5 ; P95	-30.3 ; -2.8	-15.4 ; 4.9
Min ; Max	-47.1 ; 8.3	-37.4 ; 9.2

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:13 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial -
full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

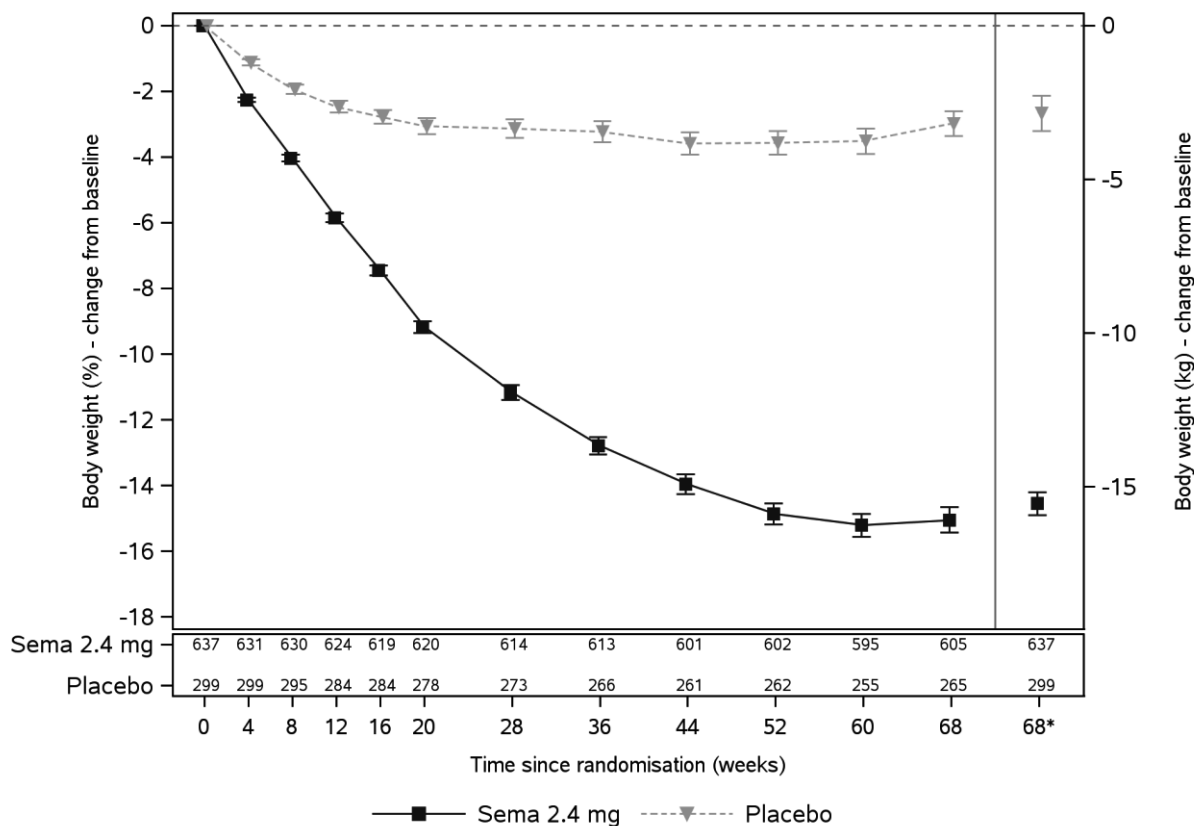
	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (kg) - in-trial		
Visit 22 (week 60)		
N	595	255
Mean (SD)	-15.8 (9.1)	-3.8 (7.1)
Median	-15.1	-2.6
P5 ; P95	-31.8 ; -2.0	-15.9 ; 5.7
Min ; Max	-49.8 ; 5.2	-39.8 ; 11.8
Visit 24 (week 68)		
N	605	265
Mean (SD)	-15.6 (9.9)	-3.2 (7.0)
Median	-14.5	-2.0
P5 ; P95	-33.1 ; -0.6	-15.6 ; 5.7
Min ; Max	-52.4 ; 11.6	-38.2 ; 10.0
Visit 25 (week 75)		
N	538	226
Mean (SD)	-13.0 (9.4)	-2.7 (7.4)
Median	-11.9	-1.4
P5 ; P95	-30.0 ; 0.6	-17.0 ; 7.4
Min ; Max	-48.3 ; 10.9	-38.7 ; 10.9
Body weight (kg) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	544	239
Mean (SD)	-16.6 (9.3)	-3.5 (7.1)
Median	-15.3	-2.2
P5 ; P95	-33.4 ; -4.0	-17.8 ; 5.4
Min ; Max	-52.4 ; 4.6	-38.2 ; 10.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:13 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

4 Body weight change from baseline by week - mean plot - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. *: Estimated means in % are from the primary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:08 - fmeanefax.sas/fmeanbwchbit.png

5 Body weight (%) change from baseline to week 68 - primary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	605	-14.55		
Placebo	299	265	-2.67		
Treatment difference (%-points)					
Sema 2.4 mg - Placebo			-11.88	[-13.13;-10.64]	<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:11 - tstatancova.sas/tancovabw.txt

6 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg				Placebo			
	>= 5%	>= 10%	>= 15%	>= 20%	>= 5%	>= 10%	>= 15%	>= 20%
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Body weight loss - in-trial								
Visit 3 (week 2)								
Yes	4 (0.6)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
No	631 (99.4)	635 (100)	635 (100)	635 (100)	296 (99.3)	298 (100)	298 (100)	298 (100)
Visit 4 (week 4)								
Yes	34 (5.4)	0	0	0	7 (2.3)	0	0	0
No	597 (94.6)	631 (100)	631 (100)	631 (100)	292 (97.7)	299 (100)	299 (100)	299 (100)
Visit 6 (week 8)								
Yes	217 (34.4)	6 (1.0)	0	0	30 (10.2)	3 (1.0)	0	0
No	413 (65.6)	624 (99.0)	630 (100)	630 (100)	265 (89.8)	292 (99.0)	295 (100)	295 (100)
Visit 8 (week 12)								
Yes	367 (58.8)	55 (8.8)	2 (0.3)	0	51 (18.0)	7 (2.5)	1 (0.4)	0
No	257 (41.2)	569 (91.2)	622 (99.7)	624 (100)	233 (82.0)	277 (97.5)	283 (99.6)	284 (100)
Visit 10 (week 16)								
Yes	442 (71.4)	155 (25.0)	16 (2.6)	0	69 (24.3)	9 (3.2)	3 (1.1)	0
No	177 (28.6)	464 (75.0)	603 (97.4)	619 (100)	215 (75.7)	275 (96.8)	281 (98.9)	284 (100)
Visit 12 (week 20)								
Yes	505 (81.5)	258 (41.6)	65 (10.5)	6 (1.0)	75 (27.0)	15 (5.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
No	115 (18.5)	362 (58.4)	555 (89.5)	614 (99.0)	203 (73.0)	263 (94.6)	274 (98.6)	277 (99.6)
Visit 14 (week 28)								
Yes	535 (87.1)	341 (55.5)	152 (24.8)	44 (7.2)	77 (28.2)	21 (7.7)	7 (2.6)	3 (1.1)
No	79 (12.9)	273 (44.5)	462 (75.2)	570 (92.8)	196 (71.8)	252 (92.3)	266 (97.4)	270 (98.9)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg				Placebo			
	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)
Body weight loss - in-trial								
Visit 16 (week 36)								
Yes	547 (89.2)	393 (64.1)	225 (36.7)	87 (14.2)	73 (27.4)	22 (8.3)	10 (3.8)	3 (1.1)
No	66 (10.8)	220 (35.9)	388 (63.3)	526 (85.8)	193 (72.6)	244 (91.7)	256 (96.2)	263 (98.9)
Visit 18 (week 44)								
Yes	543 (90.3)	402 (66.9)	257 (42.8)	125 (20.8)	80 (30.7)	33 (12.6)	10 (3.8)	3 (1.1)
No	58 (9.7)	199 (33.1)	344 (57.2)	476 (79.2)	181 (69.3)	228 (87.4)	251 (96.2)	258 (98.9)
Visit 20 (week 52)								
Yes	550 (91.4)	418 (69.4)	285 (47.3)	153 (25.4)	89 (34.0)	37 (14.1)	11 (4.2)	3 (1.1)
No	52 (8.6)	184 (30.6)	317 (52.7)	449 (74.6)	173 (66.0)	225 (85.9)	251 (95.8)	259 (98.9)
Visit 22 (week 60)								
Yes	537 (90.3)	414 (69.6)	285 (47.9)	169 (28.4)	85 (33.3)	40 (15.7)	11 (4.3)	4 (1.6)
No	58 (9.7)	181 (30.4)	310 (52.1)	426 (71.6)	170 (66.7)	215 (84.3)	244 (95.7)	251 (98.4)
Visit 24 (week 68)								
Yes	531 (87.8)	408 (67.4)	293 (48.4)	181 (29.9)	81 (30.6)	35 (13.2)	13 (4.9)	3 (1.1)
No	74 (12.2)	197 (32.6)	312 (51.6)	424 (70.1)	184 (69.4)	230 (86.8)	252 (95.1)	262 (98.9)
Visit 25 (week 75)								
Yes	426 (79.2)	310 (57.6)	203 (37.7)	114 (21.2)	67 (29.6)	27 (11.9)	11 (4.9)	3 (1.3)
No	112 (20.8)	228 (42.4)	335 (62.3)	424 (78.8)	159 (70.4)	199 (88.1)	215 (95.1)	223 (98.7)
Body weight loss - on-treatment								
Visit 24 (week 68)								
Yes	502 (92.3)	393 (72.2)	282 (51.8)	173 (31.8)	76 (31.8)	33 (13.8)	12 (5.0)	3 (1.3)
No	42 (7.7)	151 (27.8)	262 (48.2)	371 (68.2)	163 (68.2)	206 (86.2)	227 (95.0)	236 (98.7)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

7 Odds of achieving at least 5% baseline body weight loss at week 68 - primary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

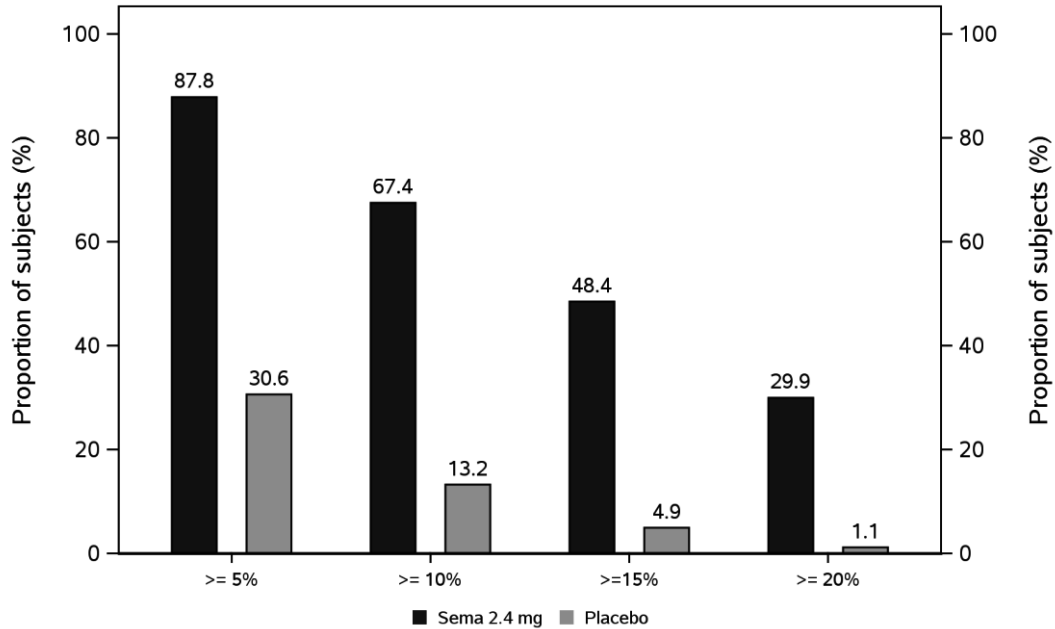
	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight loss >= 5%					
LR - RD-MI					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	605	5.97		
Placebo	299	265	0.43		
Treatment odds ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			13.85	[9.79;19.60]	<0.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. LR: Week 68 responses were analysed using a binary logistic regression model with randomised treatment as factor and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:12 - tstatlogreg.sas/tlrbw5.txt

8 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline at week 68 - bar plot - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication



Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:08 - fbarplotpropcat.sas/fbarbwcatit.png

9 BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
BMI (kg/m ²) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	38.0 (6.8)	38.6 (6.6)	38.2 (6.8)
Median	37.1	37.7	37.3
P5 ; P95	29.1 ; 50.9	29.3 ; 51.7	29.1 ; 50.9
Min ; Max	26.5 ; 83.0	27.6 ; 63.9	26.5 ; 83.0
Visit 3 (week 2)			
N	635	298	
Mean (SD)	37.4 (6.8)	38.3 (6.6)	
Median	36.6	37.2	
P5 ; P95	28.6 ; 50.4	29.2 ; 51.4	
Min ; Max	25.7 ; 84.0	27.2 ; 63.9	
Visit 4 (week 4)			
N	631	299	
Mean (SD)	37.1 (6.7)	38.2 (6.5)	
Median	36.3	37.2	
P5 ; P95	28.5 ; 50.0	28.8 ; 51.2	
Min ; Max	25.3 ; 82.8	26.8 ; 63.2	
Visit 6 (week 8)			
N	630	295	
Mean (SD)	36.4 (6.7)	37.9 (6.5)	
Median	35.4	36.8	
P5 ; P95	27.7 ; 48.9	28.8 ; 49.9	
Min ; Max	24.1 ; 81.9	26.4 ; 61.8	
Visit 8 (week 12)			
N	624	284	
Mean (SD)	35.7 (6.7)	37.6 (6.6)	
Median	34.8	36.6	
P5 ; P95	27.0 ; 48.3	28.5 ; 49.5	
Min ; Max	22.9 ; 81.1	25.7 ; 62.7	
Visit 10 (week 16)			
N	619	284	
Mean (SD)	35.1 (6.7)	37.4 (6.4)	
Median	34.3	36.4	
P5 ; P95	26.3 ; 47.9	28.5 ; 48.6	
Min ; Max	22.5 ; 81.2	24.5 ; 61.3	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:16 - tdesc.sas/tdescbmiit.txt

BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
BMI (kg/m ²) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	620	278	
Mean (SD)	34.5 (6.7)	37.4 (6.5)	
Median	33.5	36.3	
P5 ; P95	25.8 ; 47.4	28.1 ; 49.2	
Min ; Max	21.3 ; 81.5	23.8 ; 61.0	
Visit 14 (week 28)			
N	614	273	
Mean (SD)	33.7 (6.8)	37.3 (6.5)	
Median	32.7	36.4	
P5 ; P95	25.0 ; 46.2	28.2 ; 49.8	
Min ; Max	20.6 ; 82.0	23.0 ; 60.8	
Visit 16 (week 36)			
N	613	266	
Mean (SD)	33.1 (6.8)	37.3 (6.5)	
Median	32.3	36.1	
P5 ; P95	24.0 ; 45.5	28.2 ; 49.2	
Min ; Max	20.6 ; 85.6	22.2 ; 60.2	
Visit 18 (week 44)			
N	601	261	
Mean (SD)	32.6 (6.8)	37.1 (6.5)	
Median	31.6	36.0	
P5 ; P95	23.4 ; 45.0	27.8 ; 48.3	
Min ; Max	20.2 ; 79.8	22.1 ; 59.1	
Visit 20 (week 52)			
N	602	262	
Mean (SD)	32.2 (6.6)	37.1 (6.6)	
Median	31.2	35.8	
P5 ; P95	22.9 ; 44.6	27.8 ; 48.7	
Min ; Max	19.8 ; 56.7	21.9 ; 60.0	
Visit 22 (week 60)			
N	595	255	
Mean (SD)	32.0 (6.6)	37.1 (6.7)	
Median	30.9	35.8	
P5 ; P95	22.4 ; 44.8	27.8 ; 48.9	
Min ; Max	20.1 ; 55.7	21.7 ; 59.5	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:16 - tdesc.sas/tdescbmiit.txt

BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
BMI (kg/m ²) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	605	265	
Mean (SD)	32.1 (6.9)	37.2 (6.7)	
Median	31.2	36.3	
P5 ; P95	22.2 ; 45.5	27.9 ; 49.3	
Min ; Max	19.5 ; 56.5	21.2 ; 60.6	
Visit 25 (week 75)			
N	538	226	
Mean (SD)	32.8 (6.8)	37.3 (6.9)	
Median	32.0	36.0	
P5 ; P95	23.1 ; 46.3	28.2 ; 50.6	
Min ; Max	20.0 ; 57.4	21.5 ; 61.9	
BMI (kg/m ²) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	544	239	
Mean (SD)	31.7 (6.6)	37.1 (6.7)	
Median	30.8	36.2	
P5 ; P95	21.9 ; 44.2	27.6 ; 50.0	
Min ; Max	19.5 ; 56.1	21.2 ; 60.6	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:16 - tdesc.sas/tdescbmiit.txt

10 BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
BMI (kg/m ²) - in-trial		
Visit 3 (week 2)		
N	635	298
Mean (SD)	-0.5 (0.5)	-0.3 (0.5)
Median	-0.5	-0.3
P5 ; P95	-1.4 ; 0.2	-1.2 ; 0.4
Min ; Max	-2.6 ; 1.0	-3.7 ; 1.1
Visit 4 (week 4)		
N	631	299
Mean (SD)	-0.8 (0.6)	-0.4 (0.7)
Median	-0.8	-0.3
P5 ; P95	-2.0 ; 0.2	-1.7 ; 0.5
Min ; Max	-3.2 ; 1.0	-3.7 ; 1.2
Visit 6 (week 8)		
N	630	295
Mean (SD)	-1.5 (0.9)	-0.8 (1.0)
Median	-1.5	-0.6
P5 ; P95	-3.1 ; -0.1	-2.7 ; 0.5
Min ; Max	-4.4 ; 2.5	-5.0 ; 3.5
Visit 8 (week 12)		
N	624	284
Mean (SD)	-2.2 (1.2)	-1.0 (1.2)
Median	-2.1	-0.8
P5 ; P95	-4.2 ; -0.4	-3.1 ; 0.6
Min ; Max	-6.1 ; 2.5	-6.6 ; 1.8
Visit 10 (week 16)		
N	619	284
Mean (SD)	-2.8 (1.4)	-1.1 (1.4)
Median	-2.7	-0.8
P5 ; P95	-5.3 ; -0.6	-3.5 ; 0.8
Min ; Max	-7.5 ; 1.7	-7.5 ; 2.2
Visit 12 (week 20)		
N	620	278
Mean (SD)	-3.4 (1.7)	-1.2 (1.6)
Median	-3.4	-0.8
P5 ; P95	-6.4 ; -0.8	-4.2 ; 0.7
Min ; Max	-8.5 ; 1.6	-7.7 ; 2.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:18 - tdesc.sas/tdescbmichbit.txt

BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
BMI (kg/m ²) - in-trial		
Visit 14 (week 28)		
N	614	273
Mean (SD)	-4.2 (2.1)	-1.2 (1.9)
Median	-4.0	-0.8
P5 ; P95	-7.8 ; -0.8	-4.4 ; 0.9
Min ; Max	-11.1 ; 1.9	-9.8 ; 4.0
Visit 16 (week 36)		
N	613	266
Mean (SD)	-4.8 (2.5)	-1.3 (2.2)
Median	-4.5	-0.7
P5 ; P95	-9.2 ; -0.8	-5.2 ; 1.2
Min ; Max	-12.5 ; 2.6	-12.0 ; 3.2
Visit 18 (week 44)		
N	601	261
Mean (SD)	-5.2 (2.8)	-1.4 (2.3)
Median	-4.9	-0.9
P5 ; P95	-10.4 ; -1.1	-5.9 ; 1.3
Min ; Max	-14.0 ; 1.6	-13.9 ; 3.2
Visit 20 (week 52)		
N	602	262
Mean (SD)	-5.6 (3.0)	-1.4 (2.4)
Median	-5.4	-0.9
P5 ; P95	-11.1 ; -1.0	-5.9 ; 1.9
Min ; Max	-15.9 ; 2.4	-14.6 ; 3.6
Visit 22 (week 60)		
N	595	255
Mean (SD)	-5.7 (3.3)	-1.4 (2.5)
Median	-5.4	-0.8
P5 ; P95	-11.9 ; -0.7	-5.9 ; 2.1
Min ; Max	-16.7 ; 2.0	-15.6 ; 4.4
Visit 24 (week 68)		
N	605	265
Mean (SD)	-5.6 (3.6)	-1.2 (2.5)
Median	-5.2	-0.7
P5 ; P95	-12.4 ; -0.2	-5.9 ; 2.0
Min ; Max	-17.8 ; 3.6	-14.9 ; 3.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:18 - tdesc.sas/tdescbmichbit.txt

BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
BMI (kg/m ²) - in-trial		
Visit 25 (week 75)		
N	538	226
Mean (SD)	-4.7 (3.4)	-1.0 (2.6)
Median	-4.3	-0.5
P5 ; P95	-10.8 ; 0.3	-6.5 ; 2.6
Min ; Max	-15.9 ; 4.1	-15.1 ; 4.4
BMI (kg/m ²) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	544	239
Mean (SD)	-6.0 (3.4)	-1.3 (2.5)
Median	-5.5	-0.8
P5 ; P95	-12.4 ; -1.4	-6.1 ; 2.0
Min ; Max	-17.8 ; 1.8	-14.9 ; 3.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:18 - tdesc.sas/tdescbmichbit.txt

11 Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Waist circumference (cm) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	116.5 (14.4)	117.6 (14.5)	116.9 (14.5)
Median	116.0	116.0	116.0
P5 ; P95	96.0 ; 140.0	97.2 ; 141.0	96.0 ; 140.5
Min ; Max	85.0 ; 180.0	86.0 ; 182.9	85.0 ; 182.9
Visit 4 (week 4)			
N	632	299	
Mean (SD)	114.6 (14.5)	116.7 (14.5)	
Median	113.1	116.8	
P5 ; P95	92.7 ; 140.0	96.5 ; 142.0	
Min ; Max	83.0 ; 174.0	87.0 ; 177.8	
Visit 6 (week 8)			
N	630	295	
Mean (SD)	113.0 (14.8)	115.5 (14.4)	
Median	111.8	114.3	
P5 ; P95	91.0 ; 138.4	96.0 ; 138.0	
Min ; Max	75.0 ; 183.0	85.0 ; 174.0	
Visit 8 (week 12)			
N	622	282	
Mean (SD)	111.1 (14.5)	114.4 (14.2)	
Median	110.0	114.0	
P5 ; P95	89.0 ; 136.0	94.5 ; 138.5	
Min ; Max	73.0 ; 160.0	85.0 ; 179.0	
Visit 10 (week 16)			
N	619	283	
Mean (SD)	109.9 (14.7)	113.6 (13.7)	
Median	108.7	113.0	
P5 ; P95	88.0 ; 135.0	92.0 ; 137.0	
Min ; Max	70.0 ; 165.0	86.0 ; 175.6	
Visit 12 (week 20)			
N	620	278	
Mean (SD)	108.2 (14.9)	112.7 (13.8)	
Median	106.7	111.9	
P5 ; P95	87.0 ; 133.4	90.0 ; 138.0	
Min ; Max	67.0 ; 178.0	85.0 ; 174.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:20 - tdesc.sas/tdescwcit.txt

Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Waist circumference (cm) - in-trial			
Visit 14 (week 28)			
N	614	273	
Mean (SD)	106.5 (15.0)	113.1 (14.2)	
Median	104.1	111.8	
P5 ; P95	83.8 ; 132.0	89.9 ; 140.0	
Min ; Max	65.0 ; 177.0	84.0 ; 168.0	
Visit 16 (week 36)			
N	613	266	
Mean (SD)	105.0 (15.4)	113.1 (14.5)	
Median	103.0	111.9	
P5 ; P95	81.3 ; 131.0	92.0 ; 141.0	
Min ; Max	65.0 ; 175.0	80.0 ; 169.0	
Visit 18 (week 44)			
N	600	261	
Mean (SD)	103.6 (15.0)	112.6 (14.7)	
Median	102.0	112.0	
P5 ; P95	80.0 ; 130.0	90.0 ; 141.0	
Min ; Max	66.0 ; 149.0	78.0 ; 171.0	
Visit 20 (week 52)			
N	602	261	
Mean (SD)	102.7 (15.3)	112.7 (15.0)	
Median	101.6	112.0	
P5 ; P95	79.0 ; 129.0	90.0 ; 142.0	
Min ; Max	64.0 ; 150.0	79.0 ; 168.5	
Visit 22 (week 60)			
N	594	254	
Mean (SD)	102.4 (15.6)	112.5 (14.6)	
Median	101.0	111.9	
P5 ; P95	78.0 ; 130.0	88.9 ; 140.0	
Min ; Max	65.0 ; 152.0	79.5 ; 168.0	
Visit 24 (week 68)			
N	605	264	
Mean (SD)	102.4 (16.2)	112.8 (14.7)	
Median	101.0	111.1	
P5 ; P95	77.5 ; 130.0	90.0 ; 140.0	
Min ; Max	65.0 ; 163.8	79.0 ; 165.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:20 - tdesc.sas/tdescwcit.txt

Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set -
STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Waist circumference (cm) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	544	239	
Mean (SD)	101.3 (15.5)	112.8 (14.7)	
Median	100.0	111.5	
P5 ; P95	77.0 ; 129.5	90.0 ; 140.0	
Min ; Max	65.0 ; 153.0	79.0 ; 165.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:20 - tdesc.sas/tdescwcit.txt

12 Waist circumference change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Waist circumference (cm) - in-trial		
Visit 4 (week 4)		
N	632	299
Mean (SD)	-1.9 (3.1)	-0.8 (3.2)
Median	-1.3	-0.5
P5 ; P95	-7.0 ; 2.5	-6.0 ; 3.0
Min ; Max	-20.8 ; 10.0	-14.0 ; 22.0
Visit 6 (week 8)		
N	630	295
Mean (SD)	-3.5 (3.9)	-2.0 (4.1)
Median	-3.0	-1.5
P5 ; P95	-10.1 ; 1.5	-8.3 ; 3.5
Min ; Max	-28.2 ; 7.0	-20.2 ; 20.0
Visit 8 (week 12)		
N	622	282
Mean (SD)	-5.2 (4.6)	-2.7 (4.4)
Median	-5.0	-2.0
P5 ; P95	-13.0 ; 1.0	-10.0 ; 4.0
Min ; Max	-27.9 ; 10.2	-21.0 ; 9.5
Visit 10 (week 16)		
N	619	283
Mean (SD)	-6.6 (5.3)	-3.4 (4.7)
Median	-6.3	-3.0
P5 ; P95	-15.0 ; 0.0	-12.0 ; 4.0
Min ; Max	-26.7 ; 45.0	-23.0 ; 7.6
Visit 12 (week 20)		
N	620	278
Mean (SD)	-8.2 (5.4)	-4.4 (5.4)
Median	-8.0	-3.2
P5 ; P95	-17.0 ; -0.5	-14.0 ; 2.0
Min ; Max	-35.6 ; 9.0	-30.5 ; 8.0
Visit 14 (week 28)		
N	614	273
Mean (SD)	-9.9 (6.2)	-4.3 (5.6)
Median	-10.0	-3.5
P5 ; P95	-21.6 ; -1.0	-15.0 ; 3.0
Min ; Max	-35.7 ; 5.1	-30.5 ; 10.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:22 - tdesc.sas/tdescwcchbit.txt

Waist circumference change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial
 - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Waist circumference (cm) - in-trial		
Visit 16 (week 36)		
N	613	266
Mean (SD)	-11.4 (7.0)	-4.5 (6.1)
Median	-11.0	-3.0
P5 ; P95	-24.0 ; -1.0	-16.0 ; 4.0
Min ; Max	-43.2 ; 5.1	-25.0 ; 16.6
Visit 18 (week 44)		
N	600	261
Mean (SD)	-12.5 (7.5)	-4.8 (6.6)
Median	-12.0	-3.5
P5 ; P95	-26.0 ; -1.7	-18.0 ; 4.0
Min ; Max	-43.2 ; 6.0	-30.5 ; 17.0
Visit 20 (week 52)		
N	602	261
Mean (SD)	-13.4 (8.3)	-4.7 (6.8)
Median	-13.0	-3.8
P5 ; P95	-28.0 ; -1.8	-18.0 ; 4.9
Min ; Max	-43.2 ; 7.8	-35.6 ; 10.0
Visit 22 (week 60)		
N	594	254
Mean (SD)	-13.7 (8.7)	-4.9 (6.8)
Median	-13.0	-4.0
P5 ; P95	-28.0 ; -1.3	-18.0 ; 5.0
Min ; Max	-48.3 ; 9.0	-33.0 ; 10.1
Visit 24 (week 68)		
N	605	264
Mean (SD)	-13.7 (9.3)	-4.4 (6.7)
Median	-13.0	-3.0
P5 ; P95	-30.0 ; -0.6	-15.5 ; 4.7
Min ; Max	-53.3 ; 9.0	-35.6 ; 10.5
Waist circumference (cm) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	544	239
Mean (SD)	-14.5 (9.0)	-4.7 (6.6)
Median	-14.0	-3.5
P5 ; P95	-30.0 ; -2.0	-15.5 ; 4.0
Min ; Max	-53.3 ; 9.0	-35.6 ; 7.1

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:06:22 - tdesc.sas/tdescwchbit.txt

13 HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
HbA1c (%) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	5.8 (0.3)	5.8 (0.3)	5.8 (0.3)
Median	5.8	5.8	5.8
P5 ; P95	5.3 ; 6.2	5.3 ; 6.3	5.3 ; 6.3
Min ; Max	4.1 ; 6.6	4.6 ; 6.6	4.1 ; 6.6
Visit 12 (week 20)			
N	622	277	
Mean (SD)	5.4 (0.3)	5.7 (0.3)	
Median	5.4	5.7	
P5 ; P95	5.0 ; 5.8	5.2 ; 6.2	
Min ; Max	4.1 ; 6.4	4.8 ; 6.7	
Visit 20 (week 52)			
N	602	262	
Mean (SD)	5.2 (0.3)	5.6 (0.4)	
Median	5.2	5.6	
P5 ; P95	4.8 ; 5.7	5.1 ; 6.2	
Min ; Max	3.9 ; 6.8	4.5 ; 7.0	
Visit 24 (week 68)			
N	598	261	
Mean (SD)	5.3 (0.3)	5.6 (0.4)	
Median	5.3	5.6	
P5 ; P95	4.8 ; 5.8	5.1 ; 6.1	
Min ; Max	4.0 ; 6.4	4.6 ; 7.0	
HbA1c (%) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	539	236	
Mean (SD)	5.2 (0.3)	5.6 (0.4)	
Median	5.2	5.6	
P5 ; P95	4.8 ; 5.7	5.1 ; 6.2	
Min ; Max	4.0 ; 6.4	4.6 ; 7.0	
HbA1c (mmol/mol) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	39.7 (3.3)	39.6 (3.3)	39.7 (3.3)
Median	39.9	39.9	39.9
P5 ; P95	34.4 ; 44.3	34.4 ; 45.4	34.4 ; 45.4
Min ; Max	21.3 ; 48.6	26.8 ; 48.6	21.3 ; 48.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:36 - tdesc.sas/tdescsbait.txt

HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
HbA1c (mmol/mol) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	622	277	
Mean (SD)	35.8 (3.0)	38.9 (3.5)	
Median	35.5	38.8	
P5 ; P95	31.2 ; 39.9	33.3 ; 44.3	
Min ; Max	21.3 ; 46.5	29.0 ; 49.7	
Visit 20 (week 52)			
N	602	262	
Mean (SD)	33.6 (3.2)	37.3 (3.9)	
Median	33.3	37.7	
P5 ; P95	29.0 ; 38.8	32.2 ; 44.3	
Min ; Max	19.1 ; 50.8	25.7 ; 53.0	
Visit 24 (week 68)			
N	598	261	
Mean (SD)	34.1 (3.3)	38.0 (3.9)	
Median	34.4	37.7	
P5 ; P95	29.0 ; 39.9	32.2 ; 43.2	
Min ; Max	20.2 ; 46.5	26.8 ; 53.0	
HbA1c (mmol/mol) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	539	236	
Mean (SD)	33.9 (3.1)	38.1 (3.9)	
Median	33.3	37.7	
P5 ; P95	29.0 ; 38.8	32.2 ; 44.3	
Min ; Max	20.2 ; 46.5	26.8 ; 53.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin Alc.
Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:36 - tdesc.sas/tdescsbait.txt

14 HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
HbA1c (%) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	622	277
Mean (SD)	-0.4 (0.2)	-0.1 (0.2)
Median	-0.4	-0.1
P5 ; P95	-0.7 ; 0.0	-0.4 ; 0.3
Min ; Max	-1.1 ; 0.9	-1.0 ; 0.9
Visit 20 (week 52)		
N	602	262
Mean (SD)	-0.6 (0.3)	-0.2 (0.3)
Median	-0.6	-0.2
P5 ; P95	-1.0 ; -0.1	-0.6 ; 0.2
Min ; Max	-1.4 ; 1.2	-1.2 ; 0.7
Visit 24 (week 68)		
N	598	261
Mean (SD)	-0.5 (0.3)	-0.2 (0.3)
Median	-0.5	-0.2
P5 ; P95	-1.0 ; -0.1	-0.6 ; 0.3
Min ; Max	-1.4 ; 1.1	-0.8 ; 1.3
HbA1c (%) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	539	236
Mean (SD)	-0.5 (0.3)	-0.1 (0.3)
Median	-0.6	-0.2
P5 ; P95	-1.0 ; -0.1	-0.6 ; 0.3
Min ; Max	-1.4 ; 1.1	-0.8 ; 1.3
HbA1c (mmol/mol) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	622	277
Mean (SD)	-4.0 (2.6)	-0.8 (2.5)
Median	-4.4	-1.1
P5 ; P95	-7.7 ; 0.0	-4.4 ; 3.3
Min ; Max	-12.0 ; 9.8	-10.9 ; 9.8
Visit 20 (week 52)		
N	602	262
Mean (SD)	-6.1 (3.2)	-2.3 (2.9)
Median	-6.6	-2.2
P5 ; P95	-10.9 ; -1.1	-6.6 ; 2.2
Min ; Max	-15.3 ; 13.1	-13.1 ; 7.7

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:38 - tdesc.sas/tdesc/bachbit.txt

HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
HbA1c (mmol/mol) - in-trial		
Visit 24 (week 68)		
N	598	261
Mean (SD)	-5.6 (3.2)	-1.7 (3.0)
Median	-5.5	-2.2
P5 ; P95	-10.9 ; -1.1	-6.6 ; 3.3
Min ; Max	-15.3 ; 12.0	-8.7 ; 14.2
HbA1c (mmol/mol) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	539	236
Mean (SD)	-6.0 (3.0)	-1.6 (3.1)
Median	-6.6	-2.2
P5 ; P95	-10.9 ; -1.1	-6.6 ; 3.3
Min ; Max	-15.3 ; 12.0	-8.7 ; 14.2

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin Alc.
 Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
 A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:06:38 - tdesc.sas/tdescbachbit.txt

15 HbA1c change from baseline to week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
HbA1c (%)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean (%) at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	5.28		
Placebo	299	261	5.63		
Change from baseline (%-points) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	-0.50		
Placebo	299	261	-0.15		
Treatment difference (%-points)					
Sema 2.4 mg - Placebo			-0.35	[-0.39;-0.30]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	34.26		
Placebo	299	261	38.04		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	-5.43		
Placebo	299	261	-1.65		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-3.78	[-4.24;-3.33]	<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline HbA1c as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:13 - tstatancova.sas/tancovahba.txt

16 Fasting plasma glucose by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Fasting plasma glucose (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	633	298	931
Mean (SD)	5.4 (0.6)	5.4 (0.6)	5.4 (0.6)
Median	5.4	5.3	5.3
P5 ; P95	4.6 ; 6.5	4.6 ; 6.5	4.6 ; 6.5
Min ; Max	3.9 ; 9.2	3.7 ; 8.4	3.7 ; 9.2
Visit 12 (week 20)			
N	621	276	
Mean (SD)	5.0 (0.4)	5.4 (0.6)	
Median	4.9	5.4	
P5 ; P95	4.3 ; 5.7	4.5 ; 6.5	
Min ; Max	3.0 ; 7.1	3.9 ; 8.6	
Visit 20 (week 52)			
N	598	260	
Mean (SD)	4.9 (0.5)	5.4 (0.7)	
Median	4.9	5.3	
P5 ; P95	4.2 ; 5.7	4.5 ; 6.3	
Min ; Max	3.5 ; 7.6	4.0 ; 10.4	
Visit 24 (week 68)			
N	593	259	
Mean (SD)	4.8 (0.5)	5.4 (0.9)	
Median	4.8	5.4	
P5 ; P95	4.2 ; 5.7	4.5 ; 6.5	
Min ; Max	3.0 ; 7.3	2.9 ; 14.1	
Fasting plasma glucose (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	536	236	
Mean (SD)	4.8 (0.5)	5.4 (0.9)	
Median	4.8	5.4	
P5 ; P95	4.2 ; 5.6	4.5 ; 6.4	
Min ; Max	3.0 ; 7.3	2.9 ; 14.1	
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	633	298	931
Mean (SD)	97.5 (11.2)	97.2 (11.5)	97.4 (11.2)
Median	96.4	95.8	96.2
P5 ; P95	82.2 ; 117.1	82.2 ; 116.8	82.2 ; 117.1
Min ; Max	69.4 ; 166.0	66.5 ; 150.5	66.5 ; 166.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:41 - tdesc.sas/tdescfpgit.txt

Fasting plasma glucose by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	621	276	
Mean (SD)	89.3 (8.1)	97.6 (11.5)	
Median	88.8	96.4	
P5 ; P95	77.5 ; 102.4	80.4 ; 117.7	
Min ; Max	54.2 ; 127.2	70.8 ; 154.3	
Visit 20 (week 52)			
N	598	260	
Mean (SD)	88.4 (8.6)	97.5 (12.3)	
Median	87.6	96.0	
P5 ; P95	76.4 ; 103.3	80.9 ; 114.2	
Min ; Max	62.9 ; 137.0	72.1 ; 187.4	
Visit 24 (week 68)			
N	593	259	
Mean (SD)	87.4 (8.7)	97.9 (15.3)	
Median	86.5	96.9	
P5 ; P95	75.5 ; 101.8	80.7 ; 116.2	
Min ; Max	54.4 ; 130.8	52.4 ; 253.7	
Fasting plasma glucose (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	536	236	
Mean (SD)	86.8 (8.3)	97.9 (15.7)	
Median	86.3	96.7	
P5 ; P95	75.3 ; 100.2	80.7 ; 116.0	
Min ; Max	54.4 ; 130.8	52.4 ; 253.7	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:41 - tdesc.sas/tdescfpgit.txt

17 Fasting plasma glucose change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Fasting plasma glucose (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	617	275
Mean (SD)	-0.5 (0.6)	0.0 (0.5)
Median	-0.5	0.0
P5 ; P95	-1.3 ; 0.4	-0.8 ; 0.8
Min ; Max	-4.6 ; 1.1	-2.2 ; 2.1
Visit 20 (week 52)		
N	594	260
Mean (SD)	-0.5 (0.6)	0.0 (0.6)
Median	-0.5	0.0
P5 ; P95	-1.4 ; 0.3	-0.9 ; 0.8
Min ; Max	-3.9 ; 2.2	-3.0 ; 2.1
Visit 24 (week 68)		
N	589	258
Mean (SD)	-0.6 (0.6)	0.0 (0.8)
Median	-0.5	0.0
P5 ; P95	-1.6 ; 0.3	-0.8 ; 0.8
Min ; Max	-4.2 ; 2.0	-3.4 ; 8.9
Fasting plasma glucose (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	532	236
Mean (SD)	-0.6 (0.6)	0.0 (0.9)
Median	-0.6	0.0
P5 ; P95	-1.6 ; 0.3	-0.9 ; 0.8
Min ; Max	-4.2 ; 2.0	-3.4 ; 8.9
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	617	275
Mean (SD)	-8.2 (10.1)	0.0 (9.4)
Median	-8.1	-0.4
P5 ; P95	-23.8 ; 6.8	-14.1 ; 14.8
Min ; Max	-83.1 ; 20.2	-38.9 ; 37.5
Visit 20 (week 52)		
N	594	260
Mean (SD)	-9.3 (10.5)	-0.1 (10.1)
Median	-8.5	0.2
P5 ; P95	-25.9 ; 5.9	-16.4 ; 13.8
Min ; Max	-71.0 ; 38.7	-53.7 ; 37.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:43 - tdesc.sas/tdescfpqgchbit.txt

Fasting plasma glucose change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial		
Visit 24 (week 68)		
N	589	258
Mean (SD)	-10.3 (11.4)	0.2 (15.0)
Median	-9.2	-0.5
P5 ; P95	-28.8 ; 6.1	-14.6 ; 14.8
Min ; Max	-74.8 ; 36.8	-60.4 ; 160.2
Fasting plasma glucose (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	532	236
Mean (SD)	-11.1 (11.3)	0.0 (15.4)
Median	-10.2	-0.5
P5 ; P95	-29.4 ; 4.9	-16.8 ; 14.8
Min ; Max	-74.8 ; 36.8	-60.4 ; 160.2

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:43 - tdesc.sas/tdescfpgchbit.txt

18 Fasting serum insulin by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Fasting serum insulin (pmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	626	296	922
Geometric mean (CV)	95.5 (56.4)	97.0 (58.6)	95.9 (57.1)
Median	92.5	95.0	93.0
P5 ; P95	42.0 ; 231.0	42.0 ; 238.0	42.0 ; 235.0
Min ; Max	22.0 ; 827.0	19.0 ; 590.0	19.0 ; 827.0
Visit 24 (week 68)			
N	588	259	
Geometric mean (CV)	68.9 (65.2)	89.4 (65.4)	
Median	70.0	90.0	
P5 ; P95	26.0 ; 173.0	32.0 ; 210.0	
Min ; Max	9.0 ; 391.0	14.0 ; 771.0	
Fasting serum insulin (pmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	530	236	
Geometric mean (CV)	67.5 (65.2)	86.9 (66.3)	
Median	70.0	88.5	
P5 ; P95	25.0 ; 166.0	31.0 ; 207.0	
Min ; Max	9.0 ; 391.0	14.0 ; 771.0	
Fasting serum insulin (mIU/mL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	626	296	922
Geometric mean (CV)	13.2 (56.4)	13.4 (58.6)	13.3 (57.1)
Median	12.8	13.2	12.9
P5 ; P95	5.8 ; 32.0	5.8 ; 33.0	5.8 ; 32.6
Min ; Max	3.0 ; 114.6	2.6 ; 81.8	2.6 ; 114.6
Visit 24 (week 68)			
N	588	259	
Geometric mean (CV)	9.6 (65.2)	12.4 (65.4)	
Median	9.7	12.5	
P5 ; P95	3.6 ; 24.0	4.4 ; 29.1	
Min ; Max	1.2 ; 54.2	1.9 ; 106.8	
Fasting serum insulin (mIU/mL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	530	236	
Geometric mean (CV)	9.4 (65.2)	12.0 (66.3)	
Median	9.7	12.3	
P5 ; P95	3.5 ; 23.0	4.3 ; 28.7	
Min ; Max	1.2 ; 54.2	1.9 ; 106.8	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:45 - tdesc.sas/tdescfsiit.txt

19 Fasting serum insulin ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Fasting serum insulin (pmol/L) - in-trial		
Visit 24 (week 68)		
N	578	257
Geometric mean (CV)	0.73 (58.7)	0.93 (50.7)
Median	0.75	0.91
P5 ; P95	0.30 ; 1.64	0.41 ; 1.83
Min ; Max	0.06 ; 5.47	0.18 ; 5.16
Fasting serum insulin (pmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	520	235
Geometric mean (CV)	0.71 (59.4)	0.91 (51.8)
Median	0.74	0.90
P5 ; P95	0.30 ; 1.58	0.41 ; 1.76
Min ; Max	0.06 ; 5.47	0.18 ; 5.16
Fasting serum insulin (mIU/mL) - in-trial		
Visit 24 (week 68)		
N	578	257
Geometric mean (CV)	0.73 (58.7)	0.93 (50.7)
Median	0.75	0.91
P5 ; P95	0.30 ; 1.64	0.41 ; 1.83
Min ; Max	0.06 ; 5.47	0.18 ; 5.16
Fasting serum insulin (mIU/mL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	520	235
Geometric mean (CV)	0.71 (59.4)	0.91 (51.8)
Median	0.74	0.90
P5 ; P95	0.30 ; 1.58	0.41 ; 1.76
Min ; Max	0.06 ; 5.47	0.18 ; 5.16

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:47 - tdesc.sas/tdescfsir2bit.txt

20 Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	130 (14)	131 (14)	130 (14)
Median	130	131	130
P5 ; P95	109 ; 156	110 ; 155	109 ; 156
Min ; Max	88 ; 187	96 ; 173	88 ; 187
Visit 4 (week 4)			
N	634	299	
Mean (SD)	127 (16)	129 (13)	
Median	126	130	
P5 ; P95	104 ; 152	107 ; 151	
Min ; Max	85 ; 243	91 ; 168	
Visit 6 (week 8)			
N	630	295	
Mean (SD)	125 (14)	129 (13)	
Median	125	129	
P5 ; P95	104 ; 148	107 ; 149	
Min ; Max	85 ; 178	96 ; 171	
Visit 8 (week 12)			
N	624	284	
Mean (SD)	125 (14)	130 (15)	
Median	125	130	
P5 ; P95	103 ; 149	110 ; 158	
Min ; Max	87 ; 183	90 ; 183	
Visit 10 (week 16)			
N	618	283	
Mean (SD)	124 (14)	130 (14)	
Median	124	130	
P5 ; P95	102 ; 148	108 ; 153	
Min ; Max	85 ; 174	94 ; 185	
Visit 12 (week 20)			
N	619	278	
Mean (SD)	124 (14)	129 (14)	
Median	123	129	
P5 ; P95	101 ; 147	107 ; 152	
Min ; Max	86 ; 194	95 ; 167	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:25 - tdesc.sas/tdescsbpit.txt

Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 14 (week 28)			
N	613	273	
Mean (SD)	124 (14)	130 (14)	
Median	124	130	
P5 ; P95	101 ; 148	109 ; 156	
Min ; Max	89 ; 204	76 ; 170	
Visit 16 (week 36)			
N	613	266	
Mean (SD)	123 (15)	130 (14)	
Median	123	130	
P5 ; P95	100 ; 148	108 ; 152	
Min ; Max	84 ; 202	99 ; 170	
Visit 18 (week 44)			
N	601	261	
Mean (SD)	122 (14)	130 (14)	
Median	121	129	
P5 ; P95	101 ; 143	109 ; 153	
Min ; Max	81 ; 179	89 ; 172	
Visit 20 (week 52)			
N	601	262	
Mean (SD)	121 (14)	128 (14)	
Median	121	128	
P5 ; P95	98 ; 144	105 ; 154	
Min ; Max	83 ; 202	93 ; 165	
Visit 22 (week 60)			
N	594	253	
Mean (SD)	122 (13)	129 (14)	
Median	122	128	
P5 ; P95	100 ; 145	105 ; 154	
Min ; Max	86 ; 167	99 ; 168	
Visit 24 (week 68)			
N	604	264	
Mean (SD)	123 (15)	130 (14)	
Median	122	130	
P5 ; P95	100 ; 148	108 ; 152	
Min ; Max	81 ; 186	87 ; 179	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:25 - tdesc.sas/tdescsbpit.txt

Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
 set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 25 (week 75)			
N	537	226	
Mean (SD)	127 (15)	131 (13)	
Median	126	131	
P5 ; P95	104 ; 151	110 ; 154	
Min ; Max	85 ; 209	103 ; 170	
Systolic blood pressure (mmHg) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	544	239	
Mean (SD)	122 (14)	129 (13)	
Median	122	129	
P5 ; P95	99 ; 146	106 ; 150	
Min ; Max	81 ; 186	87 ; 179	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:06:25 - tdesc.sas/tdescsbpfit.txt

21 Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial		
Visit 4 (week 4)		
N	634	299
Mean (SD)	-3 (14)	-2 (12)
Median	-3	-2
P5 ; P95	-24 ; 20	-24 ; 17
Min ; Max	-53 ; 74	-46 ; 79
Visit 6 (week 8)		
N	630	295
Mean (SD)	-5 (13)	-3 (12)
Median	-4	-2
P5 ; P95	-27 ; 16	-24 ; 16
Min ; Max	-77 ; 33	-37 ; 37
Visit 8 (week 12)		
N	624	284
Mean (SD)	-5 (14)	-1 (13)
Median	-4	-1
P5 ; P95	-27 ; 16	-22 ; 22
Min ; Max	-65 ; 53	-44 ; 45
Visit 10 (week 16)		
N	618	283
Mean (SD)	-6 (14)	-2 (13)
Median	-5	-2
P5 ; P95	-30 ; 16	-23 ; 20
Min ; Max	-69 ; 34	-47 ; 37
Visit 12 (week 20)		
N	619	278
Mean (SD)	-6 (14)	-2 (13)
Median	-6	-2
P5 ; P95	-29 ; 16	-24 ; 20
Min ; Max	-69 ; 44	-38 ; 43
Visit 14 (week 28)		
N	613	273
Mean (SD)	-6 (15)	-2 (14)
Median	-6	0
P5 ; P95	-32 ; 17	-25 ; 21
Min ; Max	-72 ; 46	-48 ; 50

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:27 - tdesc.sas/tdescsbpchbit.txt

Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial		
Visit 16 (week 36)		
N	613	266
Mean (SD)	-7 (15)	-1 (14)
Median	-7	-2
P5 ; P95	-31 ; 15	-22 ; 24
Min ; Max	-60 ; 69	-60 ; 58
Visit 18 (week 44)		
N	601	261
Mean (SD)	-8 (14)	-2 (14)
Median	-7	-2
P5 ; P95	-32 ; 13	-24 ; 21
Min ; Max	-75 ; 31	-45 ; 35
Visit 20 (week 52)		
N	601	262
Mean (SD)	-8 (15)	-3 (14)
Median	-8	-3
P5 ; P95	-33 ; 14	-25 ; 18
Min ; Max	-61 ; 47	-49 ; 35
Visit 22 (week 60)		
N	594	253
Mean (SD)	-8 (14)	-2 (14)
Median	-8	-2
P5 ; P95	-32 ; 14	-25 ; 19
Min ; Max	-63 ; 50	-50 ; 47
Visit 24 (week 68)		
N	604	264
Mean (SD)	-7 (15)	-2 (14)
Median	-7	-2
P5 ; P95	-32 ; 16	-21 ; 20
Min ; Max	-71 ; 33	-50 ; 33
Visit 25 (week 75)		
N	537	226
Mean (SD)	-3 (14)	0 (14)
Median	-3	0
P5 ; P95	-28 ; 19	-23 ; 22
Min ; Max	-64 ; 49	-52 ; 49

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:27 - tdesc.sas/tdescsbpchbit.txt

Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	544	239
Mean (SD)	-8 (14)	-2 (14)
Median	-8	-2
P5 ; P95	-32 ; 16	-23 ; 20
Min ; Max	-71 ; 32	-50 ; 33

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:27 - tdesc.sas/tdescsbpchbit.txt

22 Systolic blood pressure change from baseline to week 68 - confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Systolic blood pressure (mmHg)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	604	123.52		
Placebo	299	264	128.89		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	604	-6.87		
Placebo	299	264	-1.51		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-5.37	[-7.22;-3.52]	<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline systolic blood pressure as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:11 - tstatancova.sas/tancovasbp.txt

23 Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	637	299	936
Mean (SD)	82 (9)	82 (10)	82 (10)
Median	82	81	82
P5 ; P95	66 ; 97	66 ; 97	66 ; 97
Min ; Max	48 ; 116	54 ; 110	48 ; 116
Visit 4 (week 4)			
N	634	299	
Mean (SD)	80 (10)	81 (10)	
Median	80	80	
P5 ; P95	64 ; 96	65 ; 96	
Min ; Max	56 ; 130	53 ; 115	
Visit 6 (week 8)			
N	630	295	
Mean (SD)	80 (10)	80 (10)	
Median	80	80	
P5 ; P95	64 ; 96	65 ; 95	
Min ; Max	53 ; 113	50 ; 112	
Visit 8 (week 12)			
N	624	284	
Mean (SD)	80 (10)	81 (9)	
Median	80	82	
P5 ; P95	64 ; 96	66 ; 96	
Min ; Max	48 ; 113	52 ; 117	
Visit 10 (week 16)			
N	618	283	
Mean (SD)	79 (10)	81 (9)	
Median	80	80	
P5 ; P95	63 ; 96	67 ; 95	
Min ; Max	50 ; 115	58 ; 110	
Visit 12 (week 20)			
N	619	278	
Mean (SD)	79 (10)	80 (9)	
Median	80	81	
P5 ; P95	64 ; 96	64 ; 96	
Min ; Max	54 ; 112	52 ; 105	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:29 - tdesc.sas/tdescdbpit.txt

Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 14 (week 28)			
N	613	273	
Mean (SD)	79 (10)	81 (10)	
Median	79	81	
P5 ; P95	63 ; 95	64 ; 96	
Min ; Max	49 ; 113	53 ; 110	
Visit 16 (week 36)			
N	613	266	
Mean (SD)	78 (10)	80 (9)	
Median	78	80	
P5 ; P95	62 ; 95	66 ; 96	
Min ; Max	45 ; 110	51 ; 112	
Visit 18 (week 44)			
N	601	261	
Mean (SD)	78 (10)	80 (10)	
Median	78	80	
P5 ; P95	62 ; 93	62 ; 96	
Min ; Max	50 ; 118	53 ; 106	
Visit 20 (week 52)			
N	601	262	
Mean (SD)	78 (10)	80 (10)	
Median	78	80	
P5 ; P95	62 ; 94	63 ; 96	
Min ; Max	50 ; 111	49 ; 110	
Visit 22 (week 60)			
N	594	253	
Mean (SD)	78 (10)	80 (10)	
Median	79	80	
P5 ; P95	60 ; 95	64 ; 96	
Min ; Max	48 ; 107	53 ; 110	
Visit 24 (week 68)			
N	604	264	
Mean (SD)	78 (10)	81 (10)	
Median	79	81	
P5 ; P95	61 ; 94	64 ; 97	
Min ; Max	42 ; 108	56 ; 110	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:29 - tdesc.sas/tdescdbpit.txt

Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 25 (week 75)			
N	537	226	
Mean (SD)	79 (10)	81 (9)	
Median	79	81	
P5 ; P95	62 ; 94	65 ; 96	
Min ; Max	47 ; 110	49 ; 106	
Diastolic blood pressure (mmHg) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	544	239	
Mean (SD)	78 (10)	81 (10)	
Median	79	80	
P5 ; P95	61 ; 93	64 ; 96	
Min ; Max	42 ; 108	56 ; 110	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:29 - tdesc.sas/tdescdbpit.txt

24 Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial		
Visit 4 (week 4)		
N	634	299
Mean (SD)	-2 (8)	-1 (8)
Median	-1	-1
P5 ; P95	-16 ; 12	-15 ; 11
Min ; Max	-27 ; 48	-30 ; 25
Visit 6 (week 8)		
N	630	295
Mean (SD)	-2 (9)	-2 (9)
Median	-1	-2
P5 ; P95	-16 ; 11	-16 ; 12
Min ; Max	-34 ; 27	-30 ; 24
Visit 8 (week 12)		
N	624	284
Mean (SD)	-2 (9)	0 (9)
Median	-2	0
P5 ; P95	-16 ; 12	-15 ; 14
Min ; Max	-30 ; 35	-35 ; 24
Visit 10 (week 16)		
N	618	283
Mean (SD)	-2 (9)	-1 (8)
Median	-2	-1
P5 ; P95	-17 ; 12	-14 ; 13
Min ; Max	-50 ; 38	-23 ; 24
Visit 12 (week 20)		
N	619	278
Mean (SD)	-2 (9)	-1 (8)
Median	-2	-1
P5 ; P95	-17 ; 12	-15 ; 14
Min ; Max	-30 ; 32	-33 ; 23
Visit 14 (week 28)		
N	613	273
Mean (SD)	-2 (10)	-1 (9)
Median	-2	0
P5 ; P95	-18 ; 13	-16 ; 14
Min ; Max	-32 ; 32	-31 ; 18

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:31 - tdesc.sas/tdescdbpchbit.txt

Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial		
Visit 16 (week 36)		
N	613	266
Mean (SD)	-3 (10)	-1 (9)
Median	-4	-2
P5 ; P95	-19 ; 13	-14 ; 12
Min ; Max	-30 ; 47	-33 ; 25
Visit 18 (week 44)		
N	601	261
Mean (SD)	-4 (9)	-2 (9)
Median	-4	-1
P5 ; P95	-19 ; 12	-19 ; 11
Min ; Max	-34 ; 27	-41 ; 23
Visit 20 (week 52)		
N	601	262
Mean (SD)	-4 (9)	-1 (9)
Median	-4	-2
P5 ; P95	-18 ; 11	-17 ; 12
Min ; Max	-30 ; 36	-27 ; 22
Visit 22 (week 60)		
N	594	253
Mean (SD)	-4 (10)	-1 (9)
Median	-4	-1
P5 ; P95	-19 ; 12	-15 ; 13
Min ; Max	-51 ; 30	-26 ; 25
Visit 24 (week 68)		
N	604	264
Mean (SD)	-3 (9)	0 (9)
Median	-3	0
P5 ; P95	-18 ; 12	-16 ; 15
Min ; Max	-34 ; 30	-25 ; 25
Visit 25 (week 75)		
N	537	226
Mean (SD)	-3 (10)	-1 (9)
Median	-3	0
P5 ; P95	-19 ; 12	-16 ; 13
Min ; Max	-33 ; 36	-33 ; 28

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:31 - tdesc.sas/tdescdbpchbit.txt

Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Diastolic blood pressure (mmHg) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	544	239
Mean (SD)	-3 (9)	-1 (9)
Median	-3	0
P5 ; P95	-18 ; 10	-18 ; 15
Min ; Max	-34 ; 30	-25 ; 25

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:31 - tdesc.sas/tdescdbpchbit.txt

25 Diastolic blood pressure change from baseline to week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Diastolic blood pressure (mmHg)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	604	78.67		
Placebo	299	264	81.26		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	604	-2.97		
Placebo	299	264	-0.38		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-2.60	[-3.79;-1.40]	<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline diastolic blood pressure as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:12 - tstatancova.sas/tancovadbp.txt

26 Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	637	299	936
Total cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	5.05 (20.8)	5.06 (21.4)	5.06 (21.0)
Median	5.07	5.05	5.06
P5 ; P95	3.60 ; 7.07	3.63 ; 7.10	3.61 ; 7.07
Min ; Max	2.54 ; 8.45	2.74 ; 10.19	2.54 ; 10.19
Visit 12 (week 20)			
N	623	278	
Geometric mean (CV)	4.64 (21.7)	5.07 (20.6)	
Median	4.66	5.12	
P5 ; P95	3.23 ; 6.61	3.63 ; 7.03	
Min ; Max	2.33 ; 8.54	2.55 ; 10.10	
Visit 24 (week 68)			
N	599	262	
Geometric mean (CV)	4.88 (21.4)	5.03 (21.3)	
Median	4.94	5.07	
P5 ; P95	3.42 ; 6.84	3.56 ; 7.01	
Min ; Max	2.25 ; 8.72	2.45 ; 8.67	
Total cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	540	238	
Geometric mean (CV)	4.83 (21.3)	5.01 (20.7)	
Median	4.88	5.05	
P5 ; P95	3.39 ; 6.83	3.56 ; 6.94	
Min ; Max	2.25 ; 8.72	2.45 ; 8.57	
Total cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	195.1 (20.8)	195.5 (21.4)	195.2 (21.0)
Median	195.8	195.0	195.4
P5 ; P95	139.0 ; 273.0	140.2 ; 274.1	139.4 ; 273.0
Min ; Max	98.1 ; 326.3	105.8 ; 393.4	98.1 ; 393.4
Visit 12 (week 20)			
N	623	278	
Geometric mean (CV)	179.3 (21.7)	195.7 (20.6)	
Median	179.9	197.5	
P5 ; P95	124.7 ; 255.2	140.2 ; 271.4	
Min ; Max	90.0 ; 329.7	98.5 ; 390.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Total cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	599	262	
Geometric mean (CV)	188.3 (21.4)	194.2 (21.3)	
Median	190.7	195.8	
P5 ; P95	132.0 ; 264.1	137.5 ; 270.7	
Min ; Max	86.9 ; 336.7	94.6 ; 334.7	
Total cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	540	238	
Geometric mean (CV)	186.6 (21.3)	193.3 (20.7)	
Median	188.4	195.0	
P5 ; P95	130.9 ; 263.5	137.5 ; 268.0	
Min ; Max	86.9 ; 336.7	94.6 ; 330.9	
HDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	1.3 (25.8)	1.3 (24.5)	1.3 (25.4)
Median	1.3	1.3	1.3
P5 ; P95	0.8 ; 1.9	0.9 ; 1.9	0.9 ; 1.9
Min ; Max	0.5 ; 3.1	0.5 ; 2.8	0.5 ; 3.1
Visit 12 (week 20)			
N	620	272	
Geometric mean (CV)	1.2 (22.8)	1.3 (22.1)	
Median	1.2	1.2	
P5 ; P95	0.8 ; 1.7	0.9 ; 1.8	
Min ; Max	0.6 ; 2.4	0.6 ; 2.3	
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	1.4 (24.3)	1.3 (24.2)	
Median	1.4	1.3	
P5 ; P95	0.9 ; 2.0	0.9 ; 2.0	
Min ; Max	0.7 ; 2.8	0.7 ; 2.6	
HDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	538	238	
Geometric mean (CV)	1.4 (24.1)	1.3 (24.0)	
Median	1.4	1.3	
P5 ; P95	0.9 ; 2.0	0.9 ; 2.0	
Min ; Max	0.7 ; 2.8	0.7 ; 2.6	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
HDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	49.7 (25.8)	49.7 (24.5)	49.7 (25.4)
Median	49.8	49.8	49.8
P5 ; P95	32.0 ; 74.5	33.6 ; 71.8	32.8 ; 73.7
Min ; Max	20.8 ; 118.5	18.5 ; 109.3	18.5 ; 118.5
Visit 12 (week 20)			
N	620	272	
Geometric mean (CV)	45.6 (22.8)	48.4 (22.1)	
Median	45.4	47.9	
P5 ; P95	31.7 ; 66.0	34.0 ; 69.5	
Min ; Max	22.4 ; 91.5	24.3 ; 89.2	
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	52.4 (24.3)	50.4 (24.2)	
Median	52.9	50.2	
P5 ; P95	35.1 ; 76.8	34.4 ; 75.7	
Min ; Max	25.1 ; 108.5	25.5 ; 101.9	
HDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	538	238	
Geometric mean (CV)	52.4 (24.1)	50.6 (24.0)	
Median	52.9	50.6	
P5 ; P95	35.5 ; 76.8	34.7 ; 76.1	
Min ; Max	25.1 ; 108.5	27.0 ; 101.9	
LDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	2.9 (32.9)	2.9 (35.2)	2.9 (33.6)
Median	3.0	3.0	3.0
P5 ; P95	1.7 ; 4.7	1.6 ; 4.6	1.7 ; 4.7
Min ; Max	0.9 ; 6.1	0.9 ; 8.0	0.9 ; 8.0
Visit 12 (week 20)			
N	620	272	
Geometric mean (CV)	2.8 (33.2)	3.0 (31.2)	
Median	2.8	3.1	
P5 ; P95	1.6 ; 4.6	1.8 ; 4.8	
Min ; Max	0.8 ; 6.6	1.0 ; 8.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
LDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	2.9 (32.2)	2.9 (34.1)	
Median	2.9	3.0	
P5 ; P95	1.7 ; 4.7	1.7 ; 4.6	
Min ; Max	0.9 ; 5.8	0.5 ; 6.9	
LDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	538	238	
Geometric mean (CV)	2.8 (32.3)	2.9 (33.6)	
Median	2.9	3.0	
P5 ; P95	1.6 ; 4.7	1.7 ; 4.6	
Min ; Max	0.9 ; 5.8	0.5 ; 6.2	
LDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	113.27 (32.9)	111.30 (35.2)	112.64 (33.6)
Median	115.83	115.83	115.83
P5 ; P95	65.64 ; 180.31	62.93 ; 178.76	65.25 ; 179.54
Min ; Max	33.20 ; 235.52	32.82 ; 308.49	32.82 ; 308.49
Visit 12 (week 20)			
N	620	272	
Geometric mean (CV)	107.42 (33.2)	116.90 (31.2)	
Median	109.07	118.34	
P5 ; P95	61.39 ; 176.64	69.50 ; 183.40	
Min ; Max	30.50 ; 255.98	39.77 ; 308.88	
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	110.35 (32.2)	112.72 (34.1)	
Median	112.93	117.18	
P5 ; P95	64.09 ; 180.69	66.02 ; 179.15	
Min ; Max	35.91 ; 223.17	18.53 ; 266.02	
LDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	538	238	
Geometric mean (CV)	108.96 (32.3)	112.19 (33.6)	
Median	111.78	116.99	
P5 ; P95	62.93 ; 179.54	65.64 ; 179.15	
Min ; Max	35.91 ; 223.17	18.53 ; 238.61	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
VLDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	0.68 (45.6)	0.73 (46.4)	0.70 (46.0)
Median	0.66	0.73	0.68
P5 ; P95	0.34 ; 1.53	0.37 ; 1.48	0.35 ; 1.53
Min ; Max	0.22 ; 2.37	0.23 ; 6.13	0.22 ; 6.13
Visit 12 (week 20)			
N	623	278	
Geometric mean (CV)	0.56 (44.7)	0.64 (48.3)	
Median	0.54	0.64	
P5 ; P95	0.30 ; 1.22	0.31 ; 1.39	
Min ; Max	0.20 ; 2.67	0.20 ; 4.95	
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	0.53 (47.5)	0.65 (48.9)	
Median	0.51	0.64	
P5 ; P95	0.27 ; 1.16	0.33 ; 1.42	
Min ; Max	0.18 ; 4.29	0.22 ; 4.12	
VLDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	539	238	
Geometric mean (CV)	0.52 (47.3)	0.64 (48.3)	
Median	0.50	0.63	
P5 ; P95	0.27 ; 1.11	0.32 ; 1.40	
Min ; Max	0.18 ; 4.29	0.22 ; 4.12	
VLDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	26.3 (45.6)	28.2 (46.4)	26.9 (46.0)
Median	25.5	28.2	26.3
P5 ; P95	13.1 ; 59.1	14.3 ; 57.1	13.5 ; 59.1
Min ; Max	8.5 ; 91.5	8.9 ; 236.7	8.5 ; 236.7
Visit 12 (week 20)			
N	623	278	
Geometric mean (CV)	21.6 (44.7)	24.9 (48.3)	
Median	20.8	24.5	
P5 ; P95	11.6 ; 47.1	12.0 ; 53.7	
Min ; Max	7.7 ; 103.1	7.7 ; 191.1	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescljasso.sas/tdescljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
VLDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	20.5 (47.5)	25.1 (48.9)	
Median	19.7	24.7	
P5 ; P95	10.4 ; 44.8	12.7 ; 54.8	
Min ; Max	6.9 ; 165.6	8.5 ; 159.1	
VLDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	539	238	
Geometric mean (CV)	20.2 (47.3)	24.7 (48.3)	
Median	19.3	24.3	
P5 ; P95	10.4 ; 42.9	12.4 ; 54.1	
Min ; Max	6.9 ; 165.6	8.5 ; 159.1	
Free fatty acids (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	630	297	927
Geometric mean (CV)	0.45 (53.2)	0.47 (52.5)	0.46 (53.0)
Median	0.47	0.48	0.47
P5 ; P95	0.20 ; 0.96	0.21 ; 0.96	0.20 ; 0.96
Min ; Max	0.04 ; 1.68	0.09 ; 1.52	0.04 ; 1.68
Visit 12 (week 20)			
N	613	274	
Geometric mean (CV)	0.40 (53.8)	0.40 (58.7)	
Median	0.42	0.43	
P5 ; P95	0.17 ; 0.85	0.14 ; 0.83	
Min ; Max	0.04 ; 1.58	0.04 ; 1.53	
Visit 24 (week 68)			
N	589	259	
Geometric mean (CV)	0.36 (72.4)	0.42 (63.8)	
Median	0.39	0.44	
P5 ; P95	0.12 ; 0.87	0.15 ; 0.98	
Min ; Max	0.04 ; 1.48	0.04 ; 1.67	
Free fatty acids (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	530	236	
Geometric mean (CV)	0.36 (71.5)	0.41 (65.6)	
Median	0.39	0.44	
P5 ; P95	0.12 ; 0.88	0.15 ; 0.98	
Min ; Max	0.04 ; 1.48	0.04 ; 1.67	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Free fatty acids (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	630	297	927
Geometric mean (CV)	12.77 (53.2)	13.34 (52.5)	12.95 (53.0)
Median	13.11	13.54	13.25
P5 ; P95	5.64 ; 27.07	5.92 ; 27.07	5.64 ; 27.07
Min ; Max	0.99 ; 47.38	2.54 ; 42.86	0.99 ; 47.38
Visit 12 (week 20)			
N	613	274	
Geometric mean (CV)	11.37 (53.8)	11.25 (58.7)	
Median	11.84	11.99	
P5 ; P95	4.79 ; 23.97	3.95 ; 23.41	
Min ; Max	0.99 ; 44.56	0.99 ; 43.15	
Visit 24 (week 68)			
N	589	259	
Geometric mean (CV)	10.16 (72.4)	11.80 (63.8)	
Median	11.00	12.41	
P5 ; P95	3.38 ; 24.53	4.23 ; 27.64	
Min ; Max	0.99 ; 41.74	0.99 ; 47.09	
Free fatty acids (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	530	236	
Geometric mean (CV)	10.19 (71.5)	11.63 (65.6)	
Median	11.00	12.41	
P5 ; P95	3.38 ; 24.82	4.23 ; 27.64	
Min ; Max	0.99 ; 41.74	0.99 ; 47.09	
Triglycerides (mmol/L) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	1.52 (47.0)	1.63 (48.1)	1.55 (47.4)
Median	1.46	1.61	1.52
P5 ; P95	0.76 ; 3.44	0.82 ; 3.28	0.78 ; 3.40
Min ; Max	0.49 ; 6.63	0.51 ; 14.38	0.49 ; 14.38
Visit 12 (week 20)			
N	623	278	
Geometric mean (CV)	1.25 (45.6)	1.43 (48.8)	
Median	1.20	1.41	
P5 ; P95	0.67 ; 2.71	0.69 ; 3.09	
Min ; Max	0.44 ; 8.32	0.45 ; 12.08	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1
population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Triglycerides (mmol/L) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	1.18 (47.8)	1.45 (49.9)	
Median	1.13	1.42	
P5 ; P95	0.59 ; 2.57	0.73 ; 3.16	
Min ; Max	0.39 ; 10.95	0.48 ; 8.27	
Triglycerides (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	539	238	
Geometric mean (CV)	1.16 (47.6)	1.42 (49.1)	
Median	1.12	1.39	
P5 ; P95	0.59 ; 2.47	0.72 ; 3.10	
Min ; Max	0.39 ; 10.95	0.48 ; 8.27	
Triglycerides (mg/dL) - in-trial			
Visit 2 (week 0)			
N	635	297	932
Geometric mean (CV)	135.33 (47.0)	144.73 (48.1)	138.26 (47.4)
Median	129.94	143.29	135.28
P5 ; P95	67.64 ; 306.16	72.98 ; 291.92	69.42 ; 302.60
Min ; Max	43.61 ; 590.07	45.39 ; 1279.82	43.61 ; 1279.82
Visit 12 (week 20)			
N	623	278	
Geometric mean (CV)	110.96 (45.6)	127.66 (48.8)	
Median	106.80	125.05	
P5 ; P95	59.63 ; 241.19	61.41 ; 275.01	
Min ; Max	39.16 ; 740.48	40.05 ; 1075.12	
Visit 24 (week 68)			
N	598	262	
Geometric mean (CV)	104.69 (47.8)	128.72 (49.9)	
Median	100.57	125.94	
P5 ; P95	52.51 ; 228.73	64.97 ; 281.24	
Min ; Max	34.71 ; 974.55	42.72 ; 736.03	
Triglycerides (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	539	238	
Geometric mean (CV)	103.24 (47.6)	126.58 (49.1)	
Median	99.68	123.71	
P5 ; P95	52.51 ; 219.83	64.08 ; 275.90	
Min ; Max	34.71 ; 974.55	42.72 ; 736.03	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:55 - tdescsljasso.sas/tdescsljasso.txt

27 Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	637	299
Total cholesterol (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	621	276
Geometric mean (CV)	0.92 (14.7)	1.00 (13.5)
Median	0.92	1.00
P5 ; P95	0.74 ; 1.17	0.83 ; 1.22
Min ; Max	0.50 ; 1.79	0.60 ; 1.72
Visit 24 (week 68)		
N	597	260
Geometric mean (CV)	0.96 (15.7)	1.00 (18.1)
Median	0.96	1.00
P5 ; P95	0.74 ; 1.23	0.74 ; 1.30
Min ; Max	0.56 ; 1.88	0.44 ; 1.64
Total cholesterol (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	538	237
Geometric mean (CV)	0.96 (15.5)	1.00 (17.9)
Median	0.96	1.00
P5 ; P95	0.74 ; 1.21	0.76 ; 1.31
Min ; Max	0.56 ; 1.88	0.44 ; 1.62
Total cholesterol (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	621	276
Geometric mean (CV)	0.92 (14.7)	1.00 (13.5)
Median	0.92	1.00
P5 ; P95	0.74 ; 1.17	0.83 ; 1.22
Min ; Max	0.50 ; 1.79	0.60 ; 1.72
Visit 24 (week 68)		
N	597	260
Geometric mean (CV)	0.96 (15.7)	1.00 (18.1)
Median	0.96	1.00
P5 ; P95	0.74 ; 1.23	0.74 ; 1.30
Min ; Max	0.56 ; 1.88	0.44 ; 1.64
Total cholesterol (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	538	237
Geometric mean (CV)	0.96 (15.5)	1.00 (17.9)
Median	0.96	1.00
P5 ; P95	0.74 ; 1.21	0.76 ; 1.31
Min ; Max	0.56 ; 1.88	0.44 ; 1.62

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
HDL cholesterol (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	618	270
Geometric mean (CV)	0.92 (14.3)	0.97 (11.9)
Median	0.91	0.96
P5 ; P95	0.73 ; 1.16	0.82 ; 1.17
Min ; Max	0.52 ; 1.54	0.68 ; 1.50
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	1.05 (15.6)	1.02 (14.7)
Median	1.06	1.01
P5 ; P95	0.83 ; 1.35	0.81 ; 1.28
Min ; Max	0.48 ; 1.70	0.74 ; 1.83
HDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	536	237
Geometric mean (CV)	1.06 (15.3)	1.02 (14.6)
Median	1.06	1.01
P5 ; P95	0.84 ; 1.35	0.81 ; 1.28
Min ; Max	0.48 ; 1.70	0.74 ; 1.83
HDL cholesterol (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	618	270
Geometric mean (CV)	0.92 (14.3)	0.97 (11.9)
Median	0.91	0.96
P5 ; P95	0.73 ; 1.16	0.82 ; 1.17
Min ; Max	0.52 ; 1.54	0.68 ; 1.50
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	1.05 (15.6)	1.02 (14.7)
Median	1.06	1.01
P5 ; P95	0.83 ; 1.35	0.81 ; 1.28
Min ; Max	0.48 ; 1.70	0.74 ; 1.83
HDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	536	237
Geometric mean (CV)	1.06 (15.3)	1.02 (14.6)
Median	1.06	1.01
P5 ; P95	0.84 ; 1.35	0.81 ; 1.28
Min ; Max	0.48 ; 1.70	0.74 ; 1.83

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
LDL cholesterol (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	618	270
Geometric mean (CV)	0.95 (21.9)	1.05 (22.0)
Median	0.95	1.04
P5 ; P95	0.68 ; 1.32	0.82 ; 1.48
Min ; Max	0.41 ; 3.05	0.48 ; 3.46
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	0.97 (25.4)	1.02 (30.9)
Median	0.96	1.04
P5 ; P95	0.69 ; 1.48	0.64 ; 1.56
Min ; Max	0.34 ; 4.09	0.13 ; 2.97
LDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	536	237
Geometric mean (CV)	0.96 (24.6)	1.03 (31.1)
Median	0.95	1.04
P5 ; P95	0.66 ; 1.43	0.64 ; 1.56
Min ; Max	0.34 ; 4.09	0.13 ; 2.97
LDL cholesterol (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	618	270
Geometric mean (CV)	0.95 (21.9)	1.05 (22.0)
Median	0.95	1.04
P5 ; P95	0.68 ; 1.32	0.82 ; 1.48
Min ; Max	0.41 ; 3.05	0.48 ; 3.46
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	0.97 (25.4)	1.02 (30.9)
Median	0.96	1.04
P5 ; P95	0.69 ; 1.48	0.64 ; 1.56
Min ; Max	0.34 ; 4.09	0.13 ; 2.97
LDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	536	237
Geometric mean (CV)	0.96 (24.6)	1.03 (31.1)
Median	0.95	1.04
P5 ; P95	0.66 ; 1.43	0.64 ; 1.56
Min ; Max	0.34 ; 4.09	0.13 ; 2.97

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:16:00 - tdescl1jasso.sas/tdescl1pr2bits1jasso.txt

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
VLDL cholesterol (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	621	276
Geometric mean (CV)	0.82 (36.0)	0.88 (35.1)
Median	0.81	0.91
P5 ; P95	0.47 ; 1.47	0.48 ; 1.45
Min ; Max	0.21 ; 4.76	0.24 ; 2.96
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	0.78 (38.8)	0.88 (36.9)
Median	0.78	0.90
P5 ; P95	0.42 ; 1.37	0.47 ; 1.51
Min ; Max	0.25 ; 3.41	0.22 ; 2.01
VLDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	537	237
Geometric mean (CV)	0.76 (38.2)	0.87 (37.2)
Median	0.77	0.89
P5 ; P95	0.41 ; 1.34	0.47 ; 1.49
Min ; Max	0.25 ; 2.53	0.22 ; 2.01
VLDL cholesterol (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	621	276
Geometric mean (CV)	0.82 (36.0)	0.88 (35.1)
Median	0.81	0.91
P5 ; P95	0.47 ; 1.47	0.48 ; 1.45
Min ; Max	0.21 ; 4.76	0.24 ; 2.96
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	0.78 (38.8)	0.88 (36.9)
Median	0.78	0.90
P5 ; P95	0.42 ; 1.37	0.47 ; 1.51
Min ; Max	0.25 ; 3.41	0.22 ; 2.01
VLDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	537	237
Geometric mean (CV)	0.76 (38.2)	0.87 (37.2)
Median	0.77	0.89
P5 ; P95	0.41 ; 1.34	0.47 ; 1.49
Min ; Max	0.25 ; 2.53	0.22 ; 2.01

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Free fatty acids (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	606	272
Geometric mean (CV)	0.89 (61.9)	0.85 (62.1)
Median	0.88	0.85
P5 ; P95	0.37 ; 2.11	0.38 ; 2.26
Min ; Max	0.06 ; 8.00	0.12 ; 4.93
Visit 24 (week 68)		
N	582	258
Geometric mean (CV)	0.80 (73.9)	0.88 (73.2)
Median	0.83	0.93
P5 ; P95	0.26 ; 2.05	0.30 ; 2.45
Min ; Max	0.06 ; 13.71	0.05 ; 4.75
Free fatty acids (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	523	236
Geometric mean (CV)	0.81 (73.5)	0.88 (75.2)
Median	0.83	0.93
P5 ; P95	0.27 ; 2.12	0.27 ; 2.45
Min ; Max	0.06 ; 13.71	0.05 ; 4.75
Free fatty acids (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	606	272
Geometric mean (CV)	0.89 (61.9)	0.85 (62.1)
Median	0.88	0.85
P5 ; P95	0.37 ; 2.11	0.38 ; 2.26
Min ; Max	0.06 ; 8.00	0.12 ; 4.93
Visit 24 (week 68)		
N	582	258
Geometric mean (CV)	0.80 (73.9)	0.88 (73.2)
Median	0.83	0.93
P5 ; P95	0.26 ; 2.05	0.30 ; 2.45
Min ; Max	0.06 ; 13.71	0.05 ; 4.75
Free fatty acids (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	523	236
Geometric mean (CV)	0.81 (73.5)	0.88 (75.2)
Median	0.83	0.93
P5 ; P95	0.27 ; 2.12	0.27 ; 2.45
Min ; Max	0.06 ; 13.71	0.05 ; 4.75

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:16:00 - tdescljasso.sas/tdesclpr2bits1jasso.txt

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg	Placebo
Triglycerides (mmol/L) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	621	276
Geometric mean (CV)	0.82 (37.1)	0.88 (36.3)
Median	0.81	0.90
P5 ; P95	0.46 ; 1.47	0.47 ; 1.47
Min ; Max	0.21 ; 5.50	0.24 ; 2.99
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	0.77 (39.2)	0.88 (38.8)
Median	0.78	0.90
P5 ; P95	0.41 ; 1.38	0.47 ; 1.54
Min ; Max	0.25 ; 3.39	0.20 ; 2.67
Triglycerides (mmol/L) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	537	237
Geometric mean (CV)	0.76 (38.6)	0.87 (38.0)
Median	0.77	0.89
P5 ; P95	0.41 ; 1.34	0.46 ; 1.49
Min ; Max	0.25 ; 2.52	0.20 ; 2.67
Triglycerides (mg/dL) - in-trial		
Visit 12 (week 20)		
N	621	276
Geometric mean (CV)	0.82 (37.1)	0.88 (36.3)
Median	0.81	0.90
P5 ; P95	0.46 ; 1.47	0.47 ; 1.47
Min ; Max	0.21 ; 5.50	0.24 ; 2.99
Visit 24 (week 68)		
N	596	260
Geometric mean (CV)	0.77 (39.2)	0.88 (38.8)
Median	0.78	0.90
P5 ; P95	0.41 ; 1.38	0.47 ; 1.54
Min ; Max	0.25 ; 3.39	0.20 ; 2.67
Triglycerides (mg/dL) - on-treatment		
Visit 24 (week 68)		
N	537	237
Geometric mean (CV)	0.76 (38.6)	0.87 (38.0)
Median	0.77	0.89
P5 ; P95	0.41 ; 1.34	0.46 ; 1.49
Min ; Max	0.25 ; 2.52	0.20 ; 2.67

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

28 Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Total cholesterol (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	599	4.89		
Placebo	299	262	5.03		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	599	0.97		
Placebo	299	262	0.99		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.97	[0.95;1.00]	0.0189
Total cholesterol (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	599	188.96		
Placebo	299	262	194.12		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	599	0.97		
Placebo	299	262	0.99		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.97	[0.95;1.00]	0.0189
HDL cholesterol (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	1.36		
Placebo	299	262	1.30		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	1.05		
Placebo	299	262	1.01		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			1.04	[1.02;1.07]	<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline lipid value as covariate. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.

RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:58 - tstatancovasljasso.sas/tancovalipsljasso.txt

Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
HDL cholesterol (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	52.36		
Placebo	299	262	50.20		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	1.05		
Placebo	299	262	1.01		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			1.04	[1.02;1.07]	<.0001
LDL cholesterol (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	2.86		
Placebo	299	262	2.95		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	0.98		
Placebo	299	262	1.01		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.97	[0.93;1.00]	0.0564
LDL cholesterol (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	110.27		
Placebo	299	262	114.07		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	0.98		
Placebo	299	262	1.01		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.97	[0.93;1.00]	0.0564

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein. Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline lipid value as covariate. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Triglycerides (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	1.21		
Placebo	299	262	1.40		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	0.78		
Placebo	299	262	0.90		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.86	[0.82;0.91]	<.0001
Triglycerides (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	107.53		
Placebo	299	262	124.46		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg	637	598	0.78		
Placebo	299	262	0.90		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.86	[0.82;0.91]	<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment as factor and baseline lipid value as covariate. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis.

RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:58 - tstatancovas1jasso.sas/tancovalips1jasso.txt

29 Glycaemic category by week - shift table - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Normo-glycaemia at Visit 2 (week 0)						Pre-diabetes at Visit 2 (week 0)					
	Normo-glycaemia		Pre-diabetes		Diabetes		Normo-glycaemia		Pre-diabetes		Diabetes	
	N	N (%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Visit 13 (week 24)												
Sema 2.4 mg	620	275 (96.5)	10	(3.5)	0		232	(69.3)	103	(30.7)	0	
Placebo	278	113 (79.0)	30	(21.0)	0		33	(24.4)	99	(73.3)	3	(2.2)
Visit 24 (week 68)												
Sema 2.4 mg	608	271 (96.4)	10	(3.6)	0		272	(83.2)	55	(16.8)	0	
Placebo	262	114 (85.1)	20	(14.9)	0		55	(43.0)	68	(53.1)	5	(3.9)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-4373/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:06:10 - tshiftgly.sas/tshiftglyit.txt

30 Subjects receiving antihypertensive or lipid-lowering medication during trial - summary - in-trial - full analysis set - STEP 1 population matching to target indication

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	637	299
Visit 13 (week 24) N	623	281
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 13 (week 24)	350 (56.2)	164 (58.4)
Continuing at Visit 13 (week 24)	322 (51.7)	155 (55.2)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 13 (week 24)		
Decreased	26 (4.2)	5 (1.8)
No change	263 (42.2)	135 (48.0)
Increased	33 (5.3)	15 (5.3)
Missing	0	0
Stopped by Visit 13 (week 24)	28 (4.5)	9 (3.2)
Missing status at Visit 13 (week 24)	0	0
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 13 (week 24)	188 (30.2)	95 (33.8)
Continuing at Visit 13 (week 24)	176 (28.3)	88 (31.3)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 13 (week 24)		
Decreased	7 (1.1)	0
No change	157 (25.2)	80 (28.5)
Increased	12 (1.9)	8 (2.8)
Missing	0	0
Stopped by Visit 13 (week 24)	12 (1.9)	7 (2.5)
Missing status at Visit 13 (week 24)	0	0
Visit 24 (week 68) N	610	267
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	367 (60.2)	170 (63.7)
Continuing at Visit 24 (week 68)	292 (47.9)	153 (57.3)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)		
Decreased	55 (9.0)	8 (3.0)
No change	197 (32.3)	116 (43.4)
Increased	39 (6.4)	28 (10.5)
Missing	1 (0.2)	1 (0.4)
Stopped by Visit 24 (week 68)	75 (12.3)	17 (6.4)
Missing status at Visit 24 (week 68)	0	0
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	208 (34.1)	104 (39.0)
Continuing at Visit 24 (week 68)	172 (28.2)	93 (34.8)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)		
Decreased	9 (1.5)	5 (1.9)
No change	144 (23.6)	68 (25.5)
Increased	19 (3.1)	20 (7.5)
Missing	0	0
Stopped by Visit 24 (week 68)	36 (5.9)	11 (4.1)
Missing status at Visit 24 (week 68)	0	0

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

3.被験者背景データ：JASSO ガイドラインに基づ
く部分集団（4374 試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Subject disposition - summary - all subjects - STEP 2 population matching to target indication.....	3
2 Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	5
3 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	7
4 Comorbidities at screening - summary - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	9

1 Subject disposition - summary - all subjects - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Randomised	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria	17 (4.6)	9 (2.4)	16 (4.2)	42 (3.7)
Exposed	372 (99.7)	374 (99.7)	381 (99.7)	1127 (99.7)
Analysis sets				
Full analysis set	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
Safety analysis set	372 (99.7)	374 (99.7)	381 (99.7)	1127 (99.7)
Treatment completion				
On-treatment at week 68 (treatment completers)	331 (88.7)	333 (88.8)	328 (85.9)	992 (87.8)
After at least one temporary interruption	21 (5.6)	30 (8.0)	27 (7.1)	78 (6.9)
Attended end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	331 (88.7)	333 (88.8)	328 (85.9)	992 (87.8)
Trial product permanently discontinued	42 (11.3)	42 (11.2)	54 (14.1)	138 (12.2)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product				
Adverse event	16 (4.3)	26 (6.9)	13 (3.4)	55 (4.9)
Protocol violation	4 (1.1)	1 (0.3)	7 (1.8)	12 (1.1)
Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.3)	10 (0.9)
Other	0	0	2 (0.5)	2 (0.2)
At the discretion of the investigator	2 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.3)
Safety concern as judged by the investigator	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
Withdrawal of consent	5 (1.3)	2 (0.5)	5 (1.3)	12 (1.1)
Lost to follow-up	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.8)	8 (0.7)
Other	13 (3.5)	8 (2.1)	25 (6.5)	46 (4.1)
Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product	33 (8.8)	34 (9.1)	42 (11.0)	109 (9.6)
Trial completion				
Attended end-of-trial visit (trial completers)	363 (97.3)	364 (97.1)	364 (95.3)	1091 (96.5)
Attended end-of-trial visit and end- of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	331 (88.7)	332 (88.5)	325 (85.1)	988 (87.4)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects.

A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days. Permanent discontinuation is when a subject stopped taking trial product and did not resume treatment and is therefore not considered as 'on-treatment' at end of treatment period (week 68). Temporary interruption is when a subject missed at least 2 consecutive doses of trial product and resumed treatment before end of treatment period (week 68).

Only reasons for permanent discontinuation of trial product or trial withdrawal actually recorded for at least one subject are presented.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:29 - tdispossum.sas/tdispossum.txt

Subject disposition - summary - all subjects - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Withdrawn from trial	10 (2.7)	11 (2.9)	18 (4.7)	39 (3.5)
Primary reason for trial withdrawal				
Withdrawal by subject	8 (2.1)	4 (1.1)	10 (2.6)	22 (1.9)
Lost to follow-up	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (1.8)	14 (1.2)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Withdrawn from trial before week 68	9 (2.4)	9 (2.4)	13 (3.4)	31 (2.7)
Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects.

A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days. Permanent discontinuation is when a subject stopped taking trial product and did not resume treatment and is therefore not considered as 'on-treatment' at end of treatment period (week 68). Temporary interruption is when a subject missed at least 2 consecutive doses of trial product and resumed treatment before end of treatment period (week 68).

Only reasons for permanent discontinuation of trial product or trial withdrawal actually recorded for at least one subject are presented.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:29 - tdispossum.sas/tdispossum.txt

2 Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	373	375	382	1130
Age (years)				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
18-<65	290 (77.7)	292 (77.9)	298 (78.0)	880 (77.9)
65-<75	78 (20.9)	73 (19.5)	76 (19.9)	227 (20.1)
75-<85	5 (1.3)	10 (2.7)	8 (2.1)	23 (2.0)
>=85	0	0	0	0
Sex				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
Female	183 (49.1)	209 (55.7)	183 (47.9)	575 (50.9)
Male	190 (50.9)	166 (44.3)	199 (52.1)	555 (49.1)
Country of residence				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
United Arab Emirates	11 (2.9)	12 (3.2)	12 (3.1)	35 (3.1)
Argentina	26 (7.0)	16 (4.3)	17 (4.5)	59 (5.2)
Canada	23 (6.2)	17 (4.5)	13 (3.4)	53 (4.7)
Germany	19 (5.1)	28 (7.5)	19 (5.0)	66 (5.8)
Spain	21 (5.6)	15 (4.0)	18 (4.7)	54 (4.8)
United Kingdom	24 (6.4)	27 (7.2)	28 (7.3)	79 (7.0)
Greece	13 (3.5)	9 (2.4)	20 (5.2)	42 (3.7)
India	30 (8.0)	49 (13.1)	44 (11.5)	123 (10.9)
Japan	35 (9.4)	41 (10.9)	44 (11.5)	120 (10.6)
Russian Federation	37 (9.9)	22 (5.9)	36 (9.4)	95 (8.4)
United States	114 (30.6)	127 (33.9)	113 (29.6)	354 (31.3)
South Africa	20 (5.4)	12 (3.2)	18 (4.7)	50 (4.4)
Ethnic origin				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
Not Hispanic or Latino	318 (85.3)	330 (88.0)	334 (87.4)	982 (86.9)
Hispanic or Latino	55 (14.7)	45 (12.0)	48 (12.6)	148 (13.1)
Not Applicable	0	0	0	0
Race				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
White	260 (69.7)	228 (60.8)	235 (61.5)	723 (64.0)
Asian	80 (21.4)	94 (25.1)	95 (24.9)	269 (23.8)
Black or African American	28 (7.5)	35 (9.3)	37 (9.7)	100 (8.8)
Other	5 (1.3)	14 (3.7)	13 (3.4)	32 (2.8)
American Indian or Alaska Native	0	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)
Not Applicable	0	0	0	0
BMI (kg/m ²)				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
<30	59 (15.8)	60 (16.0)	70 (18.3)	189 (16.7)
30-<35	140 (37.5)	120 (32.0)	121 (31.7)	381 (33.7)
35-<40	100 (26.8)	102 (27.2)	97 (25.4)	299 (26.5)
>=40	74 (19.8)	93 (24.8)	94 (24.6)	261 (23.1)
Smoking habits				
N	373 (100)	375 (100)	382 (100)	1130 (100)
Never smoked	197 (52.8)	223 (59.5)	207 (54.2)	627 (55.5)
Previous smoker	114 (30.6)	106 (28.3)	115 (30.1)	335 (29.6)
Current smoker	62 (16.6)	46 (12.3)	60 (15.7)	168 (14.9)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, RI: Renal impairment, HbA1c: Haemoglobin A1c, SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SU: Sulphonylurea, OAD: Oral antidiabetic drug.

The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

eGFR calculated based on creatinine value using the CKD-EPI equation.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:28 - tdemogsum.sas/tdemogsum.txt

Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m ²)								
N	373	(100)	375	(100)	382	(100)	1130	(100)
Normal (>=90)	241	(64.6)	250	(66.7)	241	(63.1)	732	(64.8)
Mild RI (60-<90)	115	(30.8)	106	(28.3)	118	(30.9)	339	(30.0)
Moderate RI (30-<60)	17	(4.6)	18	(4.8)	23	(6.0)	58	(5.1)
Severe RI (15-<30)	0		1	(0.3)	0		1	(<0.1)
End-stage renal disease (<15)	0		0		0		0	
Sulphonylurea								
N	373	(100)	375	(100)	382	(100)	1130	(100)
Yes	80	(21.4)	96	(25.6)	89	(23.3)	265	(23.5)
No	293	(78.6)	279	(74.4)	293	(76.7)	865	(76.5)
Stratification on diabetes treatment status and HbA1c (%) category								
N	373	(100)	375	(100)	382	(100)	1130	(100)
(Diet/exercise or metformin or SGLT2i) and (HbA1c<8.5%)	159	(42.6)	157	(41.9)	154	(40.3)	470	(41.6)
(Diet/exercise or metformin or SGLT2i) and (HbA1c>=8.5%)	66	(17.7)	52	(13.9)	61	(16.0)	179	(15.8)
(SU or glitazone or >1 OADs) and (HbA1c<8.5%)	92	(24.7)	102	(27.2)	103	(27.0)	297	(26.3)
(SU or glitazone or >1 OADs) and (HbA1c>=8.5%)	56	(15.0)	64	(17.1)	64	(16.8)	184	(16.3)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, RI: Renal impairment, HbA1c: Haemoglobin A1c, SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SU: Sulphonylurea, OAD: Oral antidiabetic drug.
The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.
eGFR calculated based on creatinine value using the CKD-EPI equation.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:28 - tdemogsum.sas/tdemogsum.txt

3 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Age (years)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	56 (10)	56 (11)	55 (11)	56 (10)
Median	56	56	56	56
P5 ; P95	38 ; 71	38 ; 72	36 ; 72	38 ; 72
Min ; Max	20 ; 81	19 ; 84	20 ; 82	19 ; 84
Height (m)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	1.67 (0.10)	1.66 (0.11)	1.67 (0.10)	1.67 (0.10)
Median	1.68	1.66	1.67	1.67
P5 ; P95	1.50 ; 1.83	1.49 ; 1.85	1.51 ; 1.84	1.50 ; 1.84
Min ; Max	1.43 ; 1.95	1.35 ; 1.98	1.42 ; 2.03	1.35 ; 2.03
Body weight (kg)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	100.4 (21.0)	101.0 (22.7)	101.4 (21.0)	101.0 (21.6)
Median	96.9	98.7	99.3	98.2
P5 ; P95	71.4 ; 137.4	69.9 ; 142.5	73.0 ; 139.3	71.3 ; 140.5
Min ; Max	59.2 ; 184.8	54.4 ; 199.2	62.4 ; 184.6	54.4 ; 199.2
BMI (kg/m ²)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	35.7 (6.0)	36.3 (6.5)	36.1 (6.6)	36.0 (6.4)
Median	34.3	35.3	35.0	34.9
P5 ; P95	27.9 ; 46.8	27.8 ; 48.7	27.9 ; 48.7	27.9 ; 48.3
Min ; Max	26.9 ; 58.4	27.0 ; 66.2	26.5 ; 65.4	26.5 ; 66.2
eGFR (mL/min/1.73m ²)				
N	373	375	382	1130
Geometric mean (CV)	92.84 (21.72)	93.59 (22.27)	92.04 (23.72)	92.82 (22.58)
Median	96.64	97.74	97.06	97.41
P5 ; P95	61.48 ; 119.80	59.48 ; 122.62	56.64 ; 122.05	58.61 ; 121.10
Min ; Max	39.24 ; 163.11	29.27 ; 146.94	35.91 ; 144.38	29.27 ; 163.11
Diabetes duration (years)				
N	373	375	381	1129
Mean (SD)	7.8 (5.9)	8.4 (6.2)	8.1 (6.1)	8.1 (6.1)
Median	6.6	6.9	6.7	6.8
P5 ; P95	0.9 ; 19.4	0.8 ; 19.8	1.0 ; 19.7	0.9 ; 19.7
Min ; Max	0.5 ; 34.7	0.5 ; 37.7	0.6 ; 29.9	0.5 ; 37.7
Waist circumference (cm)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	114.7 (14.1)	115.2 (14.4)	115.9 (14.0)	115.3 (14.2)
Median	112.0	113.0	114.0	113.0
P5 ; P95	95.0 ; 140.0	94.5 ; 140.0	97.0 ; 140.5	95.3 ; 140.0
Min ; Max	85.0 ; 162.0	84.0 ; 172.7	80.0 ; 174.0	80.0 ; 174.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, CV: Coefficient of variation, HbA1c: Haemoglobin A1c.

The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

eGFR calculated based on creatinine value using the CKD-EPI equation.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:27 - tdemogdesc.sas/tdemogdesc.txt

Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
HbA1c (%)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)
Median	8.0	7.9	8.0	8.0
P5 ; P95	7.0 ; 9.5	7.1 ; 9.6	7.1 ; 9.6	7.0 ; 9.5
Min ; Max	5.8 ; 10.2	6.7 ; 10.6	5.7 ; 10.3	5.7 ; 10.6
HbA1c (mmol/mol)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	65.1 (8.5)	64.9 (8.5)	65.1 (8.9)	65.1 (8.6)
Median	63.9	62.8	63.9	63.9
P5 ; P95	53.0 ; 80.3	54.1 ; 81.4	54.1 ; 81.4	53.0 ; 80.3
Min ; Max	39.9 ; 88.0	49.7 ; 92.4	38.8 ; 89.1	38.8 ; 92.4
Fasting plasma glucose (mg/dL)				
N	365	367	379	1111
Mean (SD)	156.1 (41.7)	152.2 (39.3)	157.3 (41.8)	155.2 (41.0)
Median	147.9	146.9	150.8	148.1
P5 ; P95	102.0 ; 229.4	97.3 ; 225.4	102.0 ; 241.5	99.8 ; 231.0
Min ; Max	77.8 ; 369.0	78.0 ; 329.2	55.3 ; 352.3	55.3 ; 369.0
Fasting plasma glucose (mmol/L)				
N	365	367	379	1111
Mean (SD)	8.7 (2.3)	8.4 (2.2)	8.7 (2.3)	8.6 (2.3)
Median	8.2	8.2	8.4	8.2
P5 ; P95	5.7 ; 12.7	5.4 ; 12.5	5.7 ; 13.4	5.5 ; 12.8
Min ; Max	4.3 ; 20.5	4.3 ; 18.3	3.1 ; 19.6	3.1 ; 20.5

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, CV: Coefficient of variation, HbA1c: Haemoglobin A1c.

The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

eGFR calculated based on creatinine value using the CKD-EPI equation.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:27 - tdemogdesc.sas/tdemogdesc.txt

4 Comorbidities at screening - summary - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	373	375	382	1130
Number of female subjects	183	209	183	575
Comorbidities				
Dyslipidaemia				
No	92 (24.7)	109 (29.1)	94 (24.6)	295 (26.1)
Yes	277 (74.3)	265 (70.7)	284 (74.3)	826 (73.1)
Unknown	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.0)	9 (0.8)
Hypertension				
No	87 (23.3)	98 (26.1)	94 (24.6)	279 (24.7)
Yes	285 (76.4)	276 (73.6)	287 (75.1)	848 (75.0)
Unknown	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Coronary artery disease				
No	332 (89.0)	346 (92.3)	346 (90.6)	1024 (90.6)
Yes	40 (10.7)	26 (6.9)	33 (8.6)	99 (8.8)
Unknown	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	7 (0.6)
Cerebrovascular disease				
No	359 (96.2)	361 (96.3)	364 (95.3)	1084 (95.9)
Yes	12 (3.2)	12 (3.2)	14 (3.7)	38 (3.4)
Unknown	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.0)	8 (0.7)
Obstructive sleep apnoea				
No	311 (83.4)	298 (79.5)	317 (83.0)	926 (81.9)
Yes	54 (14.5)	68 (18.1)	54 (14.1)	176 (15.6)
Unknown	8 (2.1)	9 (2.4)	11 (2.9)	28 (2.5)
Menstrual disorder				
No	167 (91.3)	187 (89.5)	162 (88.5)	516 (89.7)
Yes	15 (8.2)	16 (7.7)	20 (10.9)	51 (8.9)
Unknown	1 (0.5)	6 (2.9)	1 (0.5)	8 (1.4)
Not Applicable	0	0	0	0
Polycystic ovarian syndrome				
No	175 (95.6)	198 (94.7)	169 (92.3)	542 (94.3)
Yes	8 (4.4)	7 (3.3)	10 (5.5)	25 (4.3)
Unknown	0	4 (1.9)	4 (2.2)	8 (1.4)
Not Applicable	0	0	0	0
Involuntary impaired fertility/infertility				
No	334 (89.5)	346 (92.3)	337 (88.2)	1017 (90.0)
Yes	18 (4.8)	9 (2.4)	13 (3.4)	40 (3.5)
Unknown	21 (5.6)	20 (5.3)	32 (8.4)	73 (6.5)
Non-alcoholic fatty liver disease				
No	268 (71.8)	268 (71.5)	264 (69.1)	800 (70.8)
Yes	82 (22.0)	85 (22.7)	94 (24.6)	261 (23.1)
Unknown	23 (6.2)	22 (5.9)	24 (6.3)	69 (6.1)
Non-alcoholic steatohepatitis				
No	325 (87.1)	342 (91.2)	330 (86.4)	997 (88.2)
Yes	4 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	9 (0.8)
Unknown	44 (11.8)	31 (8.3)	49 (12.8)	124 (11.0)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects with the exception that the percentages for 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' is based on number of female subjects.

For 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' only answers from females are shown.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:26 - tmedcomorbidsum.sas/tmedhistcomorbidsum.txt

Comorbidities at screening - summary - full analysis set - STEP 2 population
matching to target indication

	Sema 1.0 mg		Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Kidney disease								
No	334	(89.5)	333	(88.8)	349	(91.4)	1016	(89.9)
Yes	38	(10.2)	41	(10.9)	29	(7.6)	108	(9.6)
Unknown	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	6	(0.5)
Obesity-related kidney disease								
No	364	(97.6)	361	(96.3)	372	(97.4)	1097	(97.1)
Yes	1	(0.3)	7	(1.9)	2	(0.5)	10	(0.9)
Unknown	8	(2.1)	7	(1.9)	8	(2.1)	23	(2.0)
Symptomatic osteoarthritis of the knee								
No	313	(83.9)	300	(80.0)	312	(81.7)	925	(81.9)
Yes	56	(15.0)	73	(19.5)	67	(17.5)	196	(17.3)
Unknown	4	(1.1)	2	(0.5)	3	(0.8)	9	(0.8)
Symptomatic osteoarthritis of the hip								
No	348	(93.3)	350	(93.3)	355	(92.9)	1053	(93.2)
Yes	19	(5.1)	22	(5.9)	24	(6.3)	65	(5.8)
Unknown	6	(1.6)	3	(0.8)	3	(0.8)	12	(1.1)
Hyperuricaemia/gout								
No	333	(89.3)	336	(89.6)	337	(88.2)	1006	(89.0)
Yes	35	(9.4)	37	(9.9)	42	(11.0)	114	(10.1)
Unknown	5	(1.3)	2	(0.5)	3	(0.8)	10	(0.9)
Thyroid disease								
No	323	(86.6)	332	(88.5)	331	(86.6)	986	(87.3)
Yes	50	(13.4)	43	(11.5)	51	(13.4)	144	(12.7)
Unknown	0		0		0		0	
Asthma/chronic obstructive pulmonary disease								
No	326	(87.4)	338	(90.1)	351	(91.9)	1015	(89.8)
Yes	47	(12.6)	36	(9.6)	31	(8.1)	114	(10.1)
Unknown	0		1	(0.3)	0		1	(<0.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects with the exception that the percentages for 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' is based on number of female subjects.

For 'Menstrual disorder' and 'Polycystic ovarian syndrome' only answers from females are shown.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:26 - tmedcomorbidsum.sas/tmedhistcomorbidsum.txt

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

4.有効性データ：JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4374 試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	4
2 Body weight (kg) by week - mean plot - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	7
3 Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	8
4 Body weight change from baseline by week - mean plot - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	13
5 Body weight (%) change from baseline to week 68 - primary and confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	14
6 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	15
7 Odds of achieving at least 5% baseline body weight loss at week 68 - primary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	18
8 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline at week 68 - bar plot - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	18
9 BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	19
10 BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	22
11 Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	25
12 Waist circumference change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	28
13 HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	30
14 HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	33
15 HbA1c change from baseline to week 68 - confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	36
16 Fasting plasma glucose by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	37
17 Fasting plasma glucose change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	39
18 Fasting serum insulin by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	41

19 Fasting serum insulin ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	43
20 Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	45
21 Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	48
22 Systolic blood pressure change from baseline to week 68 - confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	50
23 Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	51
24 Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication	54
25 Diastolic blood pressure change from baseline to week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	56
26 Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	57
27 Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	65
28 Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	71
29 Subjects receiving antihypertensive, lipid-lowering or antidiabetic medication during trial - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication.....	74

1 Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Body weight (kg) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	100.4 (21.0)	101.0 (22.7)	101.4 (21.0)	101.0 (21.6)
Median	96.9	98.7	99.3	98.2
P5 ; P95	71.4 ; 137.4	69.9 ; 142.5	73.0 ; 139.3	71.3 ; 140.5
Min ; Max	59.2 ; 184.8	54.4 ; 199.2	62.4 ; 184.6	54.4 ; 199.2
Visit 4 (week 4)				
N	364	367	377	
Mean (SD)	98.8 (20.5)	99.6 (22.5)	100.5 (20.6)	
Median	95.7	98.0	98.1	
P5 ; P95	70.1 ; 134.6	68.5 ; 140.2	71.2 ; 136.9	
Min ; Max	58.2 ; 183.6	53.0 ; 196.8	61.9 ; 183.9	
Visit 6 (week 8)				
N	363	368	374	
Mean (SD)	97.6 (20.4)	97.9 (22.4)	99.7 (20.6)	
Median	95.1	96.0	97.9	
P5 ; P95	69.8 ; 133.2	67.0 ; 139.4	71.2 ; 136.9	
Min ; Max	57.2 ; 184.6	52.8 ; 191.0	60.4 ; 179.9	
Visit 8 (week 12)				
N	357	364	369	
Mean (SD)	96.3 (20.3)	96.4 (22.4)	99.5 (20.6)	
Median	93.2	94.5	98.0	
P5 ; P95	68.4 ; 131.4	65.8 ; 136.1	71.1 ; 137.0	
Min ; Max	57.0 ; 182.4	50.7 ; 188.6	60.6 ; 176.0	
Visit 10 (week 16)				
N	356	363	367	
Mean (SD)	95.4 (20.4)	95.0 (21.9)	99.0 (20.6)	
Median	92.0	93.6	97.0	
P5 ; P95	67.1 ; 131.8	64.9 ; 134.3	70.8 ; 136.5	
Min ; Max	55.7 ; 182.2	51.8 ; 185.8	59.9 ; 182.7	
Visit 12 (week 20)				
N	356	365	365	
Mean (SD)	94.7 (20.4)	93.5 (21.8)	98.5 (20.5)	
Median	91.4	91.3	97.0	
P5 ; P95	66.5 ; 131.3	63.0 ; 133.0	70.0 ; 134.9	
Min ; Max	54.4 ; 182.9	51.3 ; 184.2	60.0 ; 178.9	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:31 - tdesc.sas/tdescbwit.txt

Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Body weight (kg) - in-trial				
Visit 14 (week 28)				
N	352	360	362	
Mean (SD)	93.9 (20.5)	92.1 (21.9)	98.5 (20.6)	
Median	90.8	89.4	97.1	
P5 ; P95	66.4 ; 131.0	62.1 ; 132.6	69.7 ; 136.2	
Min ; Max	53.1 ; 184.9	49.0 ; 181.6	59.0 ; 180.7	
Visit 16 (week 36)				
N	353	358	358	
Mean (SD)	93.2 (20.6)	91.3 (22.0)	98.0 (20.5)	
Median	90.0	87.9	96.5	
P5 ; P95	66.3 ; 131.3	60.7 ; 131.0	68.3 ; 135.8	
Min ; Max	51.2 ; 185.4	47.0 ; 186.6	57.0 ; 176.7	
Visit 18 (week 44)				
N	350	356	352	
Mean (SD)	92.9 (20.5)	90.7 (22.1)	97.5 (20.2)	
Median	89.5	88.0	95.9	
P5 ; P95	66.6 ; 132.1	59.9 ; 130.7	68.9 ; 134.5	
Min ; Max	49.7 ; 184.2	44.9 ; 189.9	57.3 ; 180.5	
Visit 20 (week 52)				
N	347	356	349	
Mean (SD)	92.9 (20.8)	90.5 (22.0)	97.5 (20.3)	
Median	89.9	87.8	95.4	
P5 ; P95	66.0 ; 133.0	59.8 ; 130.5	68.9 ; 132.5	
Min ; Max	49.6 ; 186.4	44.9 ; 189.2	58.1 ; 178.9	
Visit 22 (week 60)				
N	348	352	347	
Mean (SD)	93.2 (20.8)	90.1 (21.5)	97.6 (20.4)	
Median	89.9	88.1	95.5	
P5 ; P95	66.9 ; 132.3	59.9 ; 130.7	68.9 ; 133.8	
Min ; Max	47.1 ; 188.2	44.2 ; 172.1	58.7 ; 180.2	
Visit 24 (week 68)				
N	354	361	357	
Mean (SD)	93.3 (20.9)	90.4 (21.4)	97.6 (20.3)	
Median	89.4	88.4	95.1	
P5 ; P95	65.8 ; 132.9	60.2 ; 130.3	69.5 ; 135.0	
Min ; Max	47.1 ; 187.0	46.1 ; 172.5	58.3 ; 188.9	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:31 - tdesc.sas/tdescbwit.txt

Body weight (kg) by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set -
STEP 2 population matching to target indication

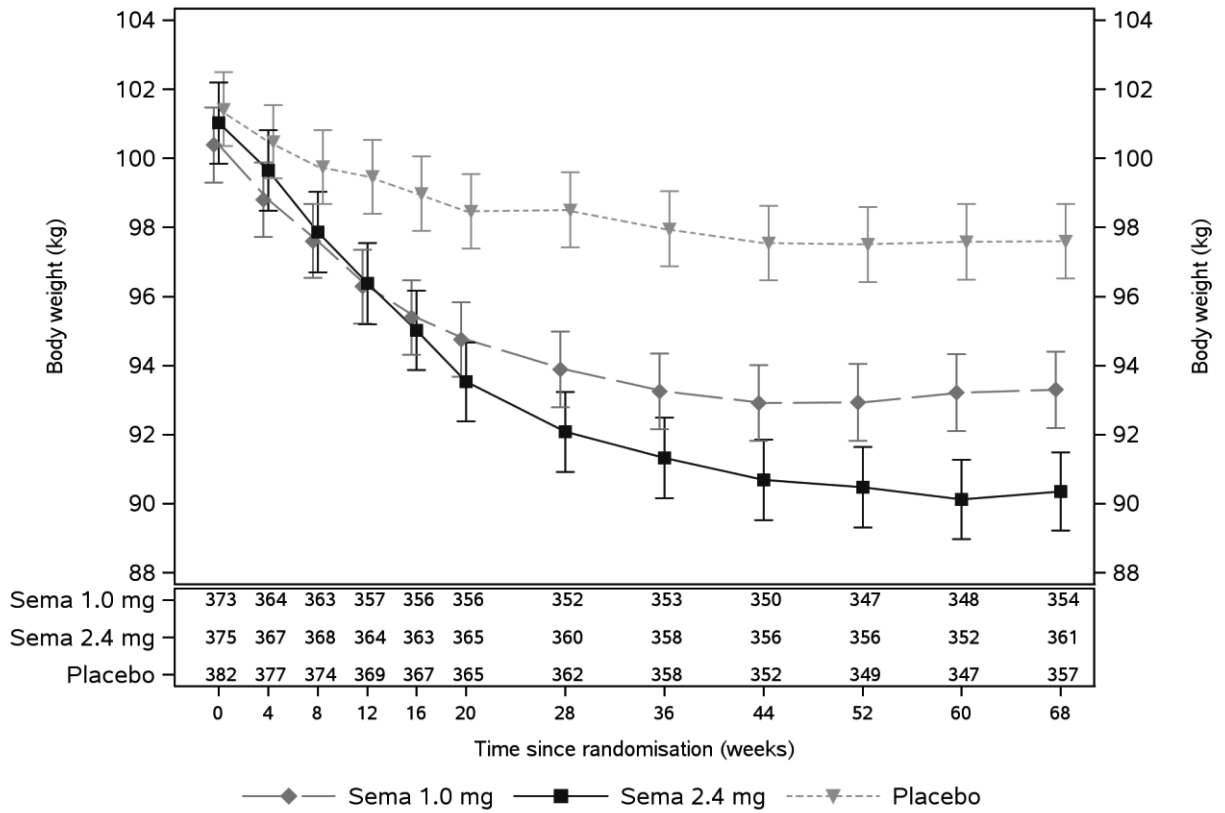
	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Body weight (kg) - in-trial				
Visit 25 (week 75)				
N	276	284	275	
Mean (SD)	96.2 (21.8)	93.2 (22.1)	98.9 (21.0)	
Median	92.4	91.5	97.0	
P5 ; P95	68.2 ; 138.8	61.5 ; 137.2	70.8 ; 137.6	
Min ; Max	51.0 ; 191.4	47.5 ; 167.8	56.3 ; 197.3	
Body weight (kg) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	330	329	322	
Mean (SD)	93.2 (21.1)	89.9 (21.6)	97.1 (20.0)	
Median	89.2	87.2	94.7	
P5 ; P95	65.8 ; 132.9	59.5 ; 131.4	69.5 ; 131.9	
Min ; Max	47.1 ; 187.0	46.1 ; 172.5	58.3 ; 188.9	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:31 - tdesc.sas/tdescbwit.txt

2 Body weight (kg) by week - mean plot - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

3 Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Body weight (%) - in-trial			
Visit 4 (week 4)			
N	364	367	377
Mean (SD)	-1.6 (1.6)	-1.8 (1.8)	-0.8 (1.7)
Median	-1.7	-1.6	-0.7
P5 ; P95	-4.6 ; 1.0	-4.9 ; 0.9	-3.5 ; 1.6
Min ; Max	-7.8 ; 2.5	-9.2 ; 3.9	-8.3 ; 8.5
Visit 6 (week 8)			
N	363	368	374
Mean (SD)	-2.9 (2.3)	-3.3 (2.7)	-1.5 (2.3)
Median	-2.9	-3.0	-1.2
P5 ; P95	-7.1 ; 0.4	-8.2 ; 0.6	-5.4 ; 1.7
Min ; Max	-9.9 ; 6.8	-15.3 ; 2.5	-11.8 ; 10.1
Visit 8 (week 12)			
N	357	364	369
Mean (SD)	-4.2 (2.9)	-4.8 (3.5)	-1.8 (2.7)
Median	-4.1	-4.4	-1.5
P5 ; P95	-9.7 ; 0.1	-11.1 ; 0.1	-6.2 ; 2.1
Min ; Max	-12.6 ; 2.9	-21.2 ; 5.0	-13.8 ; 5.2
Visit 10 (week 16)			
N	356	363	367
Mean (SD)	-5.2 (3.5)	-6.1 (4.2)	-2.1 (3.2)
Median	-4.9	-5.7	-1.7
P5 ; P95	-11.8 ; 0.1	-13.4 ; 0.0	-7.9 ; 2.3
Min ; Max	-17.5 ; 5.9	-24.7 ; 3.5	-15.0 ; 7.6
Visit 12 (week 20)			
N	356	365	365
Mean (SD)	-6.0 (4.1)	-7.4 (4.9)	-2.6 (3.5)
Median	-5.7	-6.9	-2.2
P5 ; P95	-14.1 ; -0.3	-15.8 ; -0.2	-8.7 ; 2.2
Min ; Max	-18.0 ; 11.1	-26.7 ; 2.9	-17.7 ; 8.1
Visit 14 (week 28)			
N	352	360	362
Mean (SD)	-6.7 (4.9)	-8.8 (5.9)	-2.7 (4.0)
Median	-5.9	-8.2	-2.2
P5 ; P95	-15.8 ; 0.2	-18.5 ; 0.0	-9.8 ; 2.7
Min ; Max	-22.0 ; 9.5	-28.3 ; 4.3	-19.8 ; 7.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:34 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (%) - in-trial			
Visit 16 (week 36)			
N	353	358	358
Mean (SD)	-7.2 (5.3)	-9.6 (6.6)	-2.9 (4.3)
Median	-6.8	-8.8	-2.2
P5 ; P95	-16.8 ; 0.0	-21.6 ; 0.2	-10.5 ; 2.8
Min ; Max	-23.0 ; 7.2	-29.3 ; 7.4	-21.4 ; 8.0
Visit 18 (week 44)			
N	350	356	352
Mean (SD)	-7.7 (5.7)	-9.9 (6.9)	-3.0 (4.7)
Median	-7.1	-9.4	-2.3
P5 ; P95	-17.9 ; -0.1	-21.1 ; 0.4	-10.9 ; 3.6
Min ; Max	-30.6 ; 8.7	-32.1 ; 7.2	-27.1 ; 7.7
Visit 20 (week 52)			
N	347	356	349
Mean (SD)	-7.8 (5.8)	-10.3 (7.3)	-3.2 (5.0)
Median	-6.8	-9.5	-2.7
P5 ; P95	-19.2 ; 0.1	-22.8 ; 0.5	-12.4 ; 3.0
Min ; Max	-26.2 ; 3.9	-34.1 ; 6.8	-24.8 ; 8.5
Visit 22 (week 60)			
N	348	352	347
Mean (SD)	-7.6 (6.2)	-10.3 (7.7)	-3.0 (5.2)
Median	-6.5	-9.2	-2.2
P5 ; P95	-19.7 ; 0.3	-24.0 ; 0.9	-12.2 ; 4.1
Min ; Max	-30.2 ; 6.4	-36.3 ; 8.0	-26.0 ; 11.0
Visit 24 (week 68)			
N	354	361	357
Mean (SD)	-7.4 (6.6)	-10.1 (8.0)	-3.2 (5.6)
Median	-6.3	-9.1	-2.4
P5 ; P95	-20.0 ; 1.4	-24.6 ; 1.5	-13.2 ; 4.1
Min ; Max	-34.0 ; 9.0	-36.6 ; 8.2	-31.4 ; 22.9
Visit 25 (week 75)			
N	276	284	275
Mean (SD)	-5.9 (6.5)	-7.9 (7.4)	-3.3 (6.9)
Median	-4.3	-6.6	-2.3
P5 ; P95	-19.1 ; 2.4	-22.1 ; 1.7	-15.4 ; 5.2
Min ; Max	-33.3 ; 7.6	-35.8 ; 8.5	-50.8 ; 13.1

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:34 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (%) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	330	329	322
Mean (SD)	-7.7 (6.6)	-10.9 (7.9)	-3.0 (5.3)
Median	-6.6	-10.0	-2.4
P5 ; P95	-20.1 ; 1.2	-25.0 ; 0.1	-12.8 ; 4.1
Min ; Max	-34.0 ; 9.0	-36.6 ; 8.2	-27.3 ; 22.9
Body weight (kg) - in-trial			
Visit 4 (week 4)			
N	364	367	377
Mean (SD)	-1.6 (1.6)	-1.8 (1.9)	-0.8 (1.8)
Median	-1.5	-1.6	-0.7
P5 ; P95	-4.4 ; 0.9	-5.3 ; 1.0	-3.8 ; 1.6
Min ; Max	-8.2 ; 2.5	-10.9 ; 3.7	-9.9 ; 8.9
Visit 6 (week 8)			
N	363	368	374
Mean (SD)	-2.9 (2.4)	-3.3 (3.0)	-1.5 (2.3)
Median	-2.8	-2.9	-1.2
P5 ; P95	-7.0 ; 0.4	-8.8 ; 0.6	-5.7 ; 1.5
Min ; Max	-13.5 ; 6.5	-19.3 ; 3.6	-11.9 ; 10.6
Visit 8 (week 12)			
N	357	364	369
Mean (SD)	-4.2 (3.0)	-4.8 (3.9)	-1.9 (2.8)
Median	-3.9	-4.3	-1.5
P5 ; P95	-9.6 ; 0.1	-12.3 ; 0.1	-7.1 ; 2.0
Min ; Max	-18.2 ; 3.0	-30.1 ; 7.3	-14.1 ; 5.6
Visit 10 (week 16)			
N	356	363	367
Mean (SD)	-5.2 (3.6)	-6.1 (4.6)	-2.2 (3.3)
Median	-4.9	-5.4	-1.7
P5 ; P95	-11.3 ; 0.1	-14.0 ; 0.0	-8.2 ; 2.1
Min ; Max	-19.6 ; 4.3	-33.1 ; 5.3	-20.5 ; 10.6
Visit 12 (week 20)			
N	356	365	365
Mean (SD)	-5.9 (4.1)	-7.5 (5.4)	-2.7 (3.8)
Median	-5.3	-6.8	-2.1
P5 ; P95	-12.6 ; -0.4	-17.3 ; -0.1	-9.2 ; 2.2
Min ; Max	-22.1 ; 8.1	-41.6 ; 4.7	-24.2 ; 8.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:34 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (kg) - in-trial			
Visit 14 (week 28)			
N	352	360	362
Mean (SD)	-6.7 (4.9)	-8.8 (6.4)	-2.7 (4.3)
Median	-6.2	-8.1	-2.1
P5 ; P95	-15.7 ; 0.2	-21.1 ; 0.1	-10.2 ; 2.5
Min ; Max	-24.9 ; 6.9	-48.0 ; 5.3	-24.4 ; 8.3
Visit 16 (week 36)			
N	353	358	358
Mean (SD)	-7.2 (5.4)	-9.6 (7.2)	-3.0 (4.6)
Median	-6.5	-8.8	-2.2
P5 ; P95	-16.8 ; 0.0	-22.7 ; 0.1	-10.7 ; 2.9
Min ; Max	-30.6 ; 5.5	-48.5 ; 7.1	-22.8 ; 7.8
Visit 18 (week 44)			
N	350	356	352
Mean (SD)	-7.7 (5.9)	-9.9 (7.4)	-3.1 (5.2)
Median	-7.1	-9.0	-2.3
P5 ; P95	-17.7 ; -0.1	-23.0 ; 0.3	-12.0 ; 3.4
Min ; Max	-38.5 ; 6.3	-43.9 ; 10.2	-35.0 ; 7.5
Visit 20 (week 52)			
N	347	356	349
Mean (SD)	-7.8 (5.9)	-10.3 (7.8)	-3.4 (5.5)
Median	-6.8	-9.5	-2.4
P5 ; P95	-18.9 ; 0.1	-23.6 ; 0.4	-13.5 ; 3.0
Min ; Max	-28.3 ; 3.5	-42.6 ; 6.5	-33.2 ; 8.2
Visit 22 (week 60)			
N	348	352	347
Mean (SD)	-7.6 (6.3)	-10.3 (8.2)	-3.2 (5.7)
Median	-6.1	-8.9	-2.3
P5 ; P95	-19.1 ; 0.4	-24.2 ; 0.9	-13.1 ; 4.0
Min ; Max	-32.5 ; 4.8	-43.8 ; 12.7	-34.8 ; 10.7
Visit 24 (week 68)			
N	354	361	357
Mean (SD)	-7.4 (6.7)	-10.2 (8.6)	-3.4 (6.3)
Median	-6.3	-8.8	-2.3
P5 ; P95	-19.2 ; 1.4	-25.9 ; 1.4	-14.3 ; 4.3
Min ; Max	-37.0 ; 8.3	-41.2 ; 13.1	-38.7 ; 22.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:34 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

Body weight change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

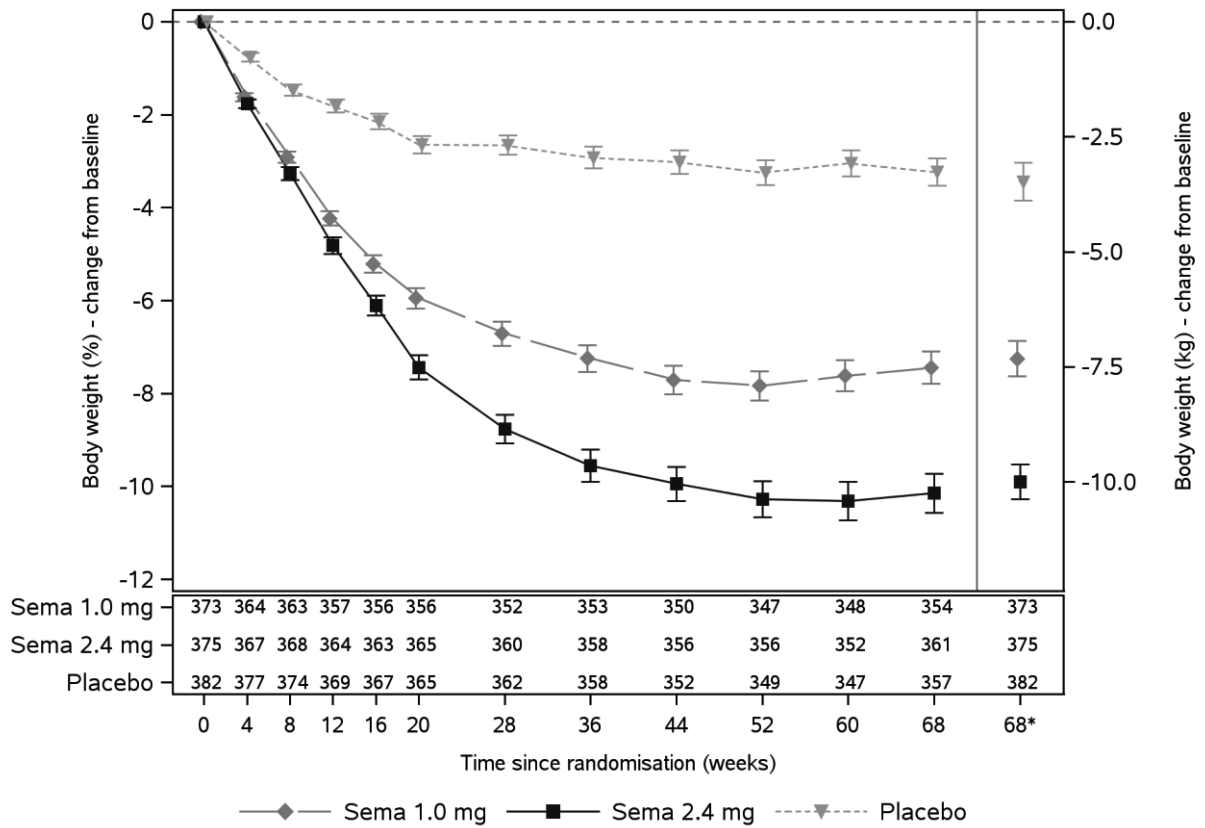
	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Body weight (kg) - in-trial			
Visit 25 (week 75)			
N	276	284	275
Mean (SD)	-6.0 (6.6)	-8.1 (7.9)	-3.6 (7.9)
Median	-4.5	-6.4	-2.5
P5 ; P95	-18.1 ; 2.4	-23.7 ; 1.9	-17.8 ; 5.2
Min ; Max	-36.2 ; 7.4	-37.8 ; 8.2	-58.2 ; 12.8
Body weight (kg) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	330	329	322
Mean (SD)	-7.6 (6.7)	-10.9 (8.5)	-3.1 (5.7)
Median	-6.4	-9.6	-2.3
P5 ; P95	-19.5 ; 1.4	-26.2 ; 0.1	-12.3 ; 4.2
Min ; Max	-37.0 ; 8.3	-41.2 ; 13.1	-32.3 ; 22.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:34 - tdesc.sas/tdescbwchbit.txt

4 Body weight change from baseline by week - mean plot - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication



Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. *: Estimated means in % are from the primary and confirmatory secondary analysis. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

5 Body weight (%) change from baseline to week 68 - primary and confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	354	-7.25		
Sema 2.4 mg	375	361	-9.90		
Placebo	382	357	-3.44		
Treatment difference (%-points)					
Primary comparison					
Sema 2.4 mg - Placebo			-6.46	[-7.54; -5.37]	<0.0001
Confirmatory secondary comparison					
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-2.65	[-3.69; -1.61]	<0.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:29 - tstatancova.sas/tancovabw.txt

6 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg				Sema 2.4 mg				Placebo			
	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)
Body weight loss - in-trial												
Visit 4 (week 4)												
Yes	9 (2.5)	0	0	0	18 (4.9)	0	0	0	6 (1.6)	0	0	0
No	355 (97.5)	364 (100)	364 (100)	364 (100)	349 (95.1)	367 (100)	367 (100)	367 (100)	371 (98.4)	377 (100)	377 (100)	377 (100)
Visit 6 (week 8)												
Yes	62 (17.1)	0	0	0	92 (25.0)	6 (1.6)	1 (0.3)	0	23 (6.1)	2 (0.5)	0	0
No	301 (82.9)	363 (100)	363 (100)	363 (100)	276 (75.0)	362 (98.4)	367 (99.7)	368 (100)	351 (93.9)	372 (99.5)	374 (100)	374 (100)
Visit 8 (week 12)												
Yes	123 (34.5)	14 (3.9)	0	0	163 (44.8)	30 (8.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	44 (11.9)	2 (0.5)	0	0
No	234 (65.5)	343 (96.1)	357 (100)	357 (100)	201 (55.2)	334 (91.8)	362 (99.5)	363 (99.7)	325 (88.1)	367 (99.5)	369 (100)	369 (100)
Visit 10 (week 16)												
Yes	173 (48.6)	36 (10.1)	1 (0.3)	0	206 (56.7)	65 (17.9)	6 (1.7)	1 (0.3)	66 (18.0)	9 (2.5)	1 (0.3)	0
No	183 (51.4)	320 (89.9)	355 (99.7)	356 (100)	157 (43.3)	298 (82.1)	357 (98.3)	362 (99.7)	301 (82.0)	358 (97.5)	366 (99.7)	367 (100)
Visit 12 (week 20)												
Yes	198 (55.6)	55 (15.4)	8 (2.2)	0	246 (67.4)	105 (28.8)	23 (6.3)	3 (0.8)	77 (21.1)	11 (3.0)	4 (1.1)	0
No	158 (44.4)	301 (84.6)	348 (97.8)	356 (100)	119 (32.6)	260 (71.2)	342 (93.7)	362 (99.2)	288 (78.9)	354 (97.0)	361 (98.9)	365 (100)
Visit 14 (week 28)												
Yes	211 (59.9)	78 (22.2)	26 (7.4)	2 (0.6)	260 (72.2)	134 (37.2)	54 (15.0)	13 (3.6)	82 (22.7)	18 (5.0)	4 (1.1)	0
No	141 (40.1)	274 (77.8)	326 (92.6)	350 (99.4)	100 (27.8)	226 (62.8)	306 (85.0)	347 (96.4)	280 (77.3)	344 (95.0)	358 (98.9)	362 (100)
Visit 16 (week 36)												
Yes	218 (61.8)	100 (28.3)	32 (9.1)	8 (2.3)	263 (73.5)	151 (42.2)	79 (22.1)	21 (5.9)	88 (24.6)	23 (6.4)	10 (2.8)	1 (0.3)
No	135 (38.2)	253 (71.7)	321 (90.9)	345 (97.7)	95 (26.5)	207 (57.8)	279 (77.9)	337 (94.1)	270 (75.4)	335 (93.6)	348 (97.2)	357 (99.7)
Visit 18 (week 44)												
Yes	221 (63.1)	106 (30.3)	38 (10.9)	11 (3.1)	265 (74.4)	163 (45.8)	89 (25.0)	24 (6.7)	90 (25.6)	23 (6.5)	12 (3.4)	3 (0.9)
No	129 (36.9)	244 (69.7)	312 (89.1)	339 (96.9)	91 (25.6)	193 (54.2)	267 (75.0)	332 (93.3)	262 (74.4)	329 (93.5)	340 (96.6)	349 (99.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg				Sema 2.4 mg				Placebo			
	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)	>= 5% N (%)	>= 10% N (%)	>= 15% N (%)	>= 20% N (%)
Visit 20 (week 52)												
Yes	226(65.1)	109(31.4)	45(13.0)	14(4.0)	260(73.0)	163(45.8)	94(26.4)	37(10.4)	89(25.5)	28(8.0)	11(3.2)	5(1.4)
No	121(34.9)	238(68.6)	302(87.0)	333(96.0)	96(27.0)	193(54.2)	262(73.6)	319(89.6)	260(74.5)	321(92.0)	338(96.8)	344(98.6)
Visit 22 (week 60)												
Yes	205(58.9)	107(30.7)	42(12.1)	17(4.9)	257(73.0)	161(45.7)	98(27.8)	44(12.5)	97(28.0)	28(8.1)	11(3.2)	5(1.4)
No	143(41.1)	241(69.3)	306(87.9)	331(95.1)	95(27.0)	191(54.3)	254(72.2)	308(87.5)	250(72.0)	319(91.9)	336(96.8)	342(98.6)
Visit 24 (week 68)												
Yes	208(58.8)	106(29.9)	51(14.4)	18(5.1)	250(69.3)	168(46.5)	97(26.9)	51(14.1)	101(28.3)	30(8.4)	12(3.4)	6(1.7)
No	146(41.2)	248(70.1)	303(85.6)	336(94.9)	111(30.7)	193(53.5)	264(73.1)	310(85.9)	256(71.7)	327(91.6)	345(96.6)	351(98.3)
Visit 25 (week 75)												
Yes	124(44.9)	66(23.9)	28(10.1)	10(3.6)	169(59.5)	94(33.1)	49(17.3)	22(7.7)	80(29.1)	26(9.5)	15(5.5)	8(2.9)
No	152(55.1)	210(76.1)	248(89.9)	266(96.4)	115(40.5)	190(66.9)	235(82.7)	262(92.3)	195(70.9)	249(90.5)	260(94.5)	267(97.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:32 - tsum.sas/tsumbwcatit.txt

Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline by week - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

Sema 1.0 mg				Sema 2.4 mg				Placebo			
>= 5%	>= 10%	>= 15%	>= 20%	>= 5%	>= 10%	>= 15%	>= 20%	>= 5%	>= 10%	>= 15%	>= 20%
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)

Body weight loss - on-treatment

Visit 24 (week 68)

Yes	200(60.6)	102(30.9)	50(15.2)	18(5.5)	240(72.9)	166(50.5)	96(29.2)	50(15.2)	88(27.3)	23(7.1)	9(2.8)	4(1.2)
No	130(39.4)	228(69.1)	280(84.8)	312(94.5)	89(27.1)	163(49.5)	233(70.8)	279(84.8)	234(72.7)	299(92.9)	313(97.2)	318(98.8)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:32 - tsum.sas/tsumbwcatit.txt

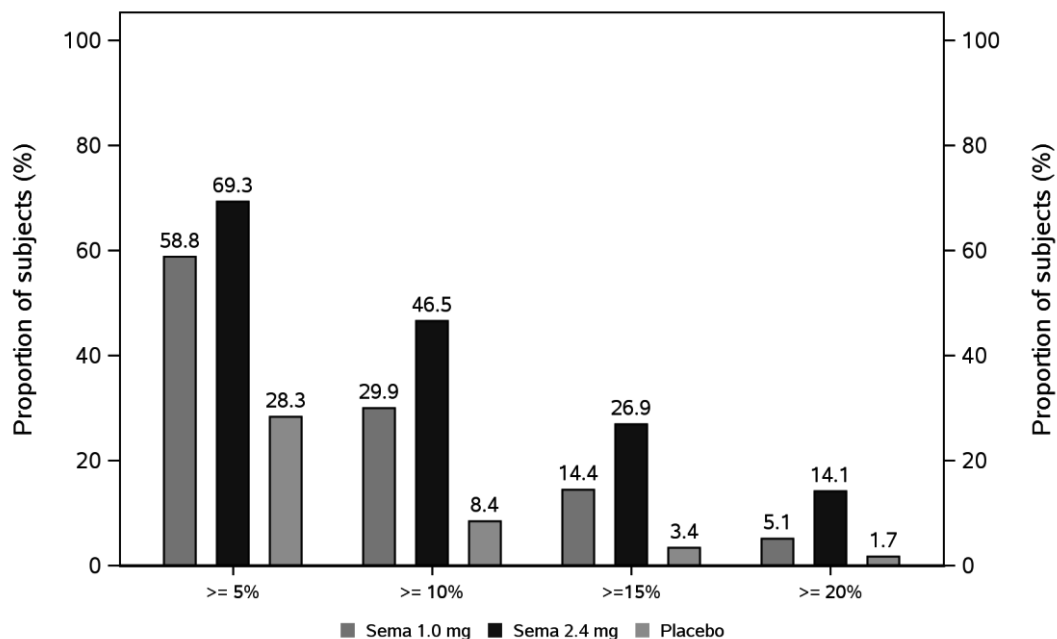
7 Odds of achieving at least 5% baseline body weight loss at week 68 - primary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight loss >= 5%					
LR - RD-MI					
Odds at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	354	1.37		
Sema 2.4 mg	375	361	2.14		
Placebo	382	357	0.43		
Treatment odds ratio					
Primary comparison					
Sema 2.4 mg / Placebo			5.04	[3.66; 6.93]	<0.0001
Supportive secondary comparison					
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.56	[1.15; 2.12]	0.0043

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin Alc. Analysis of data from in-trial period. LR: Week 68 responses were analysed using a binary logistic regression model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:29 - tstatlogreg.sas/tlrbw5.txt

8 Proportion of subjects achieving body weight loss response criteria since baseline at week 68 - bar plot - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication



Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:25 - fbarplotpropcat.sas/fbarbwcat1.png

9 BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
BMI (kg/m ²) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	35.7 (6.0)	36.3 (6.5)	36.1 (6.6)	36.0 (6.4)
Median	34.3	35.3	35.0	34.9
P5 ; P95	27.9 ; 46.8	27.8 ; 48.7	27.9 ; 48.7	27.9 ; 48.3
Min ; Max	26.9 ; 58.4	27.0 ; 66.2	26.5 ; 65.4	26.5 ; 66.2
Visit 4 (week 4)				
N	364	367	377	
Mean (SD)	35.1 (5.9)	35.7 (6.4)	35.8 (6.5)	
Median	34.0	34.7	34.6	
P5 ; P95	27.7 ; 45.9	27.4 ; 48.0	27.6 ; 47.3	
Min ; Max	26.2 ; 57.7	25.8 ; 62.1	26.4 ; 65.2	
Visit 6 (week 8)				
N	363	368	374	
Mean (SD)	34.6 (5.9)	35.1 (6.3)	35.6 (6.5)	
Median	33.3	34.1	34.4	
P5 ; P95	27.4 ; 45.4	26.8 ; 47.5	27.3 ; 47.7	
Min ; Max	25.7 ; 57.1	25.1 ; 58.7	25.8 ; 62.8	
Visit 8 (week 12)				
N	357	364	369	
Mean (SD)	34.2 (5.9)	34.6 (6.2)	35.5 (6.4)	
Median	32.8	33.5	34.3	
P5 ; P95	27.0 ; 45.5	26.4 ; 46.7	27.4 ; 46.8	
Min ; Max	25.0 ; 56.1	24.4 ; 55.6	26.0 ; 60.4	
Visit 10 (week 16)				
N	356	363	367	
Mean (SD)	33.8 (5.9)	34.1 (6.2)	35.4 (6.4)	
Median	32.5	33.1	34.2	
P5 ; P95	26.7 ; 45.0	25.8 ; 46.2	27.0 ; 46.5	
Min ; Max	24.1 ; 56.4	23.5 ; 54.7	25.8 ; 61.5	
Visit 12 (week 20)				
N	356	365	365	
Mean (SD)	33.6 (5.9)	33.6 (6.1)	35.1 (6.4)	
Median	32.3	32.5	33.8	
P5 ; P95	26.3 ; 44.6	25.5 ; 45.4	26.8 ; 46.6	
Min ; Max	23.7 ; 56.4	22.8 ; 53.6	25.5 ; 60.2	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:37 - tdesc.sas/tdescbmiit.txt

BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
BMI (kg/m ²) - in-trial				
Visit 14 (week 28)				
N	352	360	362	
Mean (SD)	33.3 (5.9)	33.0 (6.1)	35.2 (6.4)	
Median	31.8	31.9	33.9	
P5 ; P95	26.2 ; 44.7	24.7 ; 44.7	27.3 ; 46.6	
Min ; Max	23.0 ; 56.9	22.2 ; 54.7	24.8 ; 60.8	
Visit 16 (week 36)				
N	353	358	358	
Mean (SD)	33.1 (5.9)	32.8 (6.1)	35.0 (6.4)	
Median	31.6	31.8	33.7	
P5 ; P95	25.8 ; 44.9	24.2 ; 44.2	26.8 ; 46.8	
Min ; Max	22.8 ; 57.0	22.0 ; 53.6	23.8 ; 60.5	
Visit 18 (week 44)				
N	350	356	352	
Mean (SD)	32.9 (5.9)	32.6 (6.2)	34.9 (6.4)	
Median	31.5	31.8	33.6	
P5 ; P95	25.7 ; 44.8	24.0 ; 43.9	26.9 ; 46.7	
Min ; Max	22.7 ; 56.7	22.0 ; 54.6	24.1 ; 61.5	
Visit 20 (week 52)				
N	347	356	349	
Mean (SD)	33.0 (5.9)	32.5 (6.2)	34.8 (6.4)	
Median	31.4	31.8	33.5	
P5 ; P95	25.8 ; 44.1	23.9 ; 43.6	26.5 ; 46.6	
Min ; Max	22.6 ; 57.3	21.3 ; 54.4	24.2 ; 62.8	
Visit 22 (week 60)				
N	348	352	347	
Mean (SD)	33.0 (6.0)	32.4 (6.2)	34.9 (6.4)	
Median	32.0	31.8	33.6	
P5 ; P95	25.8 ; 44.3	23.8 ; 43.3	26.7 ; 47.1	
Min ; Max	21.5 ; 57.9	21.2 ; 54.3	24.2 ; 63.8	
Visit 24 (week 68)				
N	354	361	357	
Mean (SD)	33.1 (6.0)	32.5 (6.2)	34.9 (6.4)	
Median	31.9	31.8	33.8	
P5 ; P95	25.6 ; 45.1	23.9 ; 43.7	26.5 ; 47.1	
Min ; Max	21.5 ; 57.5	20.6 ; 54.4	24.8 ; 66.9	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:37 - tdesc.sas/tdescbmiit.txt

BMI by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
BMI (kg/m ²) - in-trial				
Visit 25 (week 75)				
N	276	284	275	
Mean (SD)	33.9 (6.4)	33.3 (6.3)	35.1 (6.8)	
Median	32.5	32.5	34.1	
P5 ; P95	26.2 ; 45.8	24.8 ; 44.6	26.3 ; 47.0	
Min ; Max	23.3 ; 59.3	22.0 ; 56.4	16.8 ; 69.9	
BMI (kg/m ²) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	330	329	322	
Mean (SD)	33.1 (6.1)	32.3 (6.2)	34.9 (6.3)	
Median	32.0	31.7	33.9	
P5 ; P95	25.7 ; 45.1	23.6 ; 43.8	26.5 ; 46.8	
Min ; Max	21.5 ; 57.5	20.6 ; 54.4	24.8 ; 66.9	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:22:37 - tdesc.sas/tdescbmiit.txt

10 BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
BMI (kg/m ²) - in-trial			
Visit 4 (week 4)			
N	364	367	377
Mean (SD)	-0.6 (0.6)	-0.7 (0.7)	-0.3 (0.6)
Median	-0.5	-0.6	-0.2
P5 ; P95	-1.5 ; 0.3	-1.9 ; 0.3	-1.3 ; 0.6
Min ; Max	-3.3 ; 0.9	-4.1 ; 1.2	-4.2 ; 3.0
Visit 6 (week 8)			
N	363	368	374
Mean (SD)	-1.0 (0.8)	-1.2 (1.1)	-0.5 (0.8)
Median	-1.0	-1.1	-0.4
P5 ; P95	-2.6 ; 0.1	-3.2 ; 0.2	-2.0 ; 0.5
Min ; Max	-4.4 ; 2.4	-7.5 ; 1.2	-5.1 ; 3.6
Visit 8 (week 12)			
N	357	364	369
Mean (SD)	-1.5 (1.1)	-1.8 (1.4)	-0.7 (1.0)
Median	-1.4	-1.6	-0.6
P5 ; P95	-3.6 ; 0.0	-4.5 ; 0.0	-2.5 ; 0.7
Min ; Max	-5.9 ; 1.0	-11.8 ; 2.3	-5.0 ; 1.8
Visit 10 (week 16)			
N	356	363	367
Mean (SD)	-1.9 (1.3)	-2.2 (1.7)	-0.8 (1.2)
Median	-1.7	-2.1	-0.6
P5 ; P95	-4.2 ; 0.0	-5.1 ; 0.0	-2.9 ; 0.7
Min ; Max	-6.3 ; 1.7	-12.9 ; 1.5	-7.3 ; 3.0
Visit 12 (week 20)			
N	356	365	365
Mean (SD)	-2.1 (1.5)	-2.7 (2.0)	-1.0 (1.3)
Median	-1.9	-2.5	-0.8
P5 ; P95	-4.7 ; -0.1	-6.1 ; 0.0	-3.3 ; 0.8
Min ; Max	-7.1 ; 3.2	-16.3 ; 1.3	-8.6 ; 2.9
Visit 14 (week 28)			
N	352	360	362
Mean (SD)	-2.4 (1.8)	-3.2 (2.4)	-1.0 (1.5)
Median	-2.2	-2.9	-0.7
P5 ; P95	-5.7 ; 0.1	-7.4 ; 0.0	-3.9 ; 0.9
Min ; Max	-9.3 ; 2.7	-18.7 ; 1.5	-7.6 ; 2.8

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:39 - tdesc.sas/tdescbmichbit.txt

BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
BMI (kg/m ²) - in-trial			
Visit 16 (week 36)			
N	353	358	358
Mean (SD)	-2.6 (2.0)	-3.5 (2.6)	-1.1 (1.6)
Median	-2.3	-3.2	-0.8
P5 ; P95	-6.3 ; 0.0	-8.0 ; 0.0	-4.2 ; 1.0
Min ; Max	-9.6 ; 2.0	-19.0 ; 2.8	-9.4 ; 2.5
Visit 18 (week 44)			
N	350	356	352
Mean (SD)	-2.8 (2.1)	-3.6 (2.7)	-1.1 (1.8)
Median	-2.5	-3.4	-0.8
P5 ; P95	-6.7 ; 0.0	-8.3 ; 0.1	-4.0 ; 1.1
Min ; Max	-14.3 ; 2.5	-17.1 ; 2.9	-10.9 ; 2.5
Visit 20 (week 52)			
N	347	356	349
Mean (SD)	-2.8 (2.2)	-3.8 (2.9)	-1.2 (1.9)
Median	-2.5	-3.4	-0.9
P5 ; P95	-7.2 ; 0.0	-8.8 ; 0.2	-4.6 ; 1.0
Min ; Max	-9.9 ; 1.3	-16.6 ; 2.5	-11.0 ; 2.9
Visit 22 (week 60)			
N	348	352	347
Mean (SD)	-2.7 (2.3)	-3.8 (3.0)	-1.1 (2.0)
Median	-2.1	-3.3	-0.8
P5 ; P95	-7.1 ; 0.1	-8.9 ; 0.3	-4.6 ; 1.3
Min ; Max	-11.5 ; 1.7	-17.1 ; 4.0	-12.0 ; 3.5
Visit 24 (week 68)			
N	354	361	357
Mean (SD)	-2.7 (2.4)	-3.7 (3.1)	-1.2 (2.2)
Median	-2.2	-3.3	-0.8
P5 ; P95	-7.1 ; 0.6	-9.1 ; 0.5	-4.8 ; 1.5
Min ; Max	-12.9 ; 3.1	-14.9 ; 4.1	-12.4 ; 7.3
Visit 25 (week 75)			
N	276	284	275
Mean (SD)	-2.2 (2.4)	-2.9 (2.8)	-1.2 (2.7)
Median	-1.6	-2.3	-0.9
P5 ; P95	-6.7 ; 0.9	-8.7 ; 0.6	-5.7 ; 1.7
Min ; Max	-12.6 ; 2.7	-14.2 ; 3.2	-17.4 ; 4.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:39 - tdesc.sas/tdescbmichbit.txt

BMI change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
BMI (kg/m ²) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	330	329	322
Mean (SD)	-2.8 (2.5)	-4.0 (3.1)	-1.1 (2.0)
Median	-2.2	-3.6	-0.8
P5 ; P95	-7.2 ; 0.5	-9.3 ; 0.0	-4.2 ; 1.5
Min ; Max	-12.9 ; 3.1	-14.9 ; 4.1	-12.0 ; 7.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:39 - tdesc.sas/tdescbmichbit.txt

11 Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Waist circumference (cm) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	114.7 (14.1)	115.2 (14.4)	115.9 (14.0)	115.3 (14.2)
Median	112.0	113.0	114.0	113.0
P5 ; P95	95.0 ; 140.0	94.5 ; 140.0	97.0 ; 140.5	95.3 ; 140.0
Min ; Max	85.0 ; 162.0	84.0 ; 172.7	80.0 ; 174.0	80.0 ; 174.0
Visit 4 (week 4)				
N	363	367	377	
Mean (SD)	113.0 (13.8)	113.6 (14.2)	114.8 (13.9)	
Median	110.0	111.8	113.0	
P5 ; P95	94.0 ; 137.2	93.0 ; 138.4	95.0 ; 141.0	
Min ; Max	85.1 ; 162.0	85.0 ; 170.2	78.7 ; 173.0	
Visit 6 (week 8)				
N	363	368	373	
Mean (SD)	112.2 (13.6)	112.2 (14.3)	114.0 (13.8)	
Median	110.0	109.5	112.0	
P5 ; P95	94.0 ; 137.0	93.0 ; 138.0	95.0 ; 140.0	
Min ; Max	86.4 ; 159.0	81.0 ; 172.7	76.2 ; 172.0	
Visit 8 (week 12)				
N	357	364	369	
Mean (SD)	110.9 (13.8)	111.0 (14.5)	113.4 (13.8)	
Median	109.0	109.0	111.0	
P5 ; P95	91.5 ; 135.0	91.0 ; 138.0	95.0 ; 140.0	
Min ; Max	81.3 ; 158.0	79.0 ; 165.5	77.5 ; 169.0	
Visit 10 (week 16)				
N	356	364	367	
Mean (SD)	109.9 (13.6)	109.5 (14.0)	113.0 (14.0)	
Median	108.0	108.0	111.0	
P5 ; P95	91.0 ; 134.0	90.2 ; 135.6	94.0 ; 138.5	
Min ; Max	83.0 ; 157.0	76.5 ; 159.0	78.7 ; 178.0	
Visit 12 (week 20)				
N	356	365	365	
Mean (SD)	109.0 (13.9)	108.3 (14.0)	112.4 (14.0)	
Median	107.0	106.1	110.5	
P5 ; P95	89.5 ; 133.6	88.0 ; 135.0	93.1 ; 137.4	
Min ; Max	81.3 ; 156.0	76.5 ; 160.0	78.0 ; 182.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:41 - tdesc.sas/tdescwcit.txt

Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set -
STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Waist circumference (cm) - in-trial				
Visit 14 (week 28)				
N	352	360	362	
Mean (SD)	108.2 (14.2)	106.8 (14.3)	112.3 (14.1)	
Median	106.5	105.0	110.0	
P5 ; P95	88.0 ; 134.6	85.1 ; 134.3	94.0 ; 139.0	
Min ; Max	77.5 ; 157.0	75.0 ; 157.0	73.7 ; 177.0	
Visit 16 (week 36)				
N	353	358	358	
Mean (SD)	107.7 (14.1)	106.0 (14.5)	112.2 (14.0)	
Median	105.2	104.0	110.0	
P5 ; P95	89.0 ; 134.0	84.5 ; 133.0	93.0 ; 138.0	
Min ; Max	74.9 ; 158.0	73.0 ; 160.0	77.0 ; 173.0	
Visit 18 (week 44)				
N	350	356	352	
Mean (SD)	107.4 (14.2)	105.6 (14.6)	112.0 (14.0)	
Median	105.7	104.0	110.0	
P5 ; P95	87.5 ; 133.0	83.8 ; 133.2	93.0 ; 139.0	
Min ; Max	77.5 ; 159.0	70.0 ; 162.0	73.7 ; 172.0	
Visit 20 (week 52)				
N	347	356	349	
Mean (SD)	107.4 (14.3)	105.2 (14.7)	111.8 (13.9)	
Median	105.2	104.0	110.0	
P5 ; P95	86.4 ; 133.0	83.0 ; 132.1	93.0 ; 138.0	
Min ; Max	76.2 ; 160.0	73.0 ; 160.0	74.9 ; 176.0	
Visit 22 (week 60)				
N	348	352	346	
Mean (SD)	107.5 (14.4)	104.7 (14.4)	111.7 (14.0)	
Median	105.0	104.0	109.7	
P5 ; P95	87.0 ; 133.4	82.0 ; 130.8	93.0 ; 139.0	
Min ; Max	75.0 ; 162.0	72.0 ; 156.2	72.4 ; 178.0	
Visit 24 (week 68)				
N	354	360	356	
Mean (SD)	107.8 (14.8)	104.9 (14.9)	111.5 (13.8)	
Median	105.5	104.0	109.0	
P5 ; P95	86.0 ; 134.0	82.0 ; 130.4	93.0 ; 137.2	
Min ; Max	72.4 ; 161.0	71.0 ; 156.4	76.2 ; 174.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:41 - tdesc.sas/tdescwcit.txt

Waist circumference by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Waist circumference (cm) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	330	329	322	
Mean (SD)	107.4 (14.9)	104.2 (14.9)	111.3 (13.6)	
Median	105.0	103.5	109.0	
P5 ; P95	85.7 ; 134.0	82.0 ; 131.4	93.0 ; 137.0	
Min ; Max	72.4 ; 161.0	71.0 ; 156.4	82.5 ; 174.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
 A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:22:41 - tdesc.sas/tdescwcit.txt

12 Waist circumference change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Waist circumference (cm) - in-trial			
Visit 4 (week 4)			
N	363	367	377
Mean (SD)	-1.7 (2.8)	-1.8 (2.9)	-1.0 (3.0)
Median	-1.0	-1.4	-1.0
P5 ; P95	-6.6 ; 2.0	-7.0 ; 2.0	-6.0 ; 4.0
Min ; Max	-19.0 ; 9.0	-23.0 ; 10.0	-14.6 ; 11.0
Visit 6 (week 8)			
N	363	368	373
Mean (SD)	-2.5 (3.8)	-3.0 (3.8)	-1.9 (3.4)
Median	-2.3	-2.5	-1.4
P5 ; P95	-9.8 ; 3.0	-9.0 ; 2.5	-7.0 ; 4.0
Min ; Max	-19.0 ; 12.0	-23.0 ; 12.0	-18.3 ; 8.0
Visit 8 (week 12)			
N	357	364	369
Mean (SD)	-3.8 (4.1)	-4.3 (5.0)	-2.5 (4.0)
Median	-3.7	-4.0	-2.2
P5 ; P95	-11.0 ; 2.0	-12.0 ; 2.5	-9.0 ; 3.0
Min ; Max	-19.0 ; 8.0	-24.0 ; 41.2	-22.0 ; 9.5
Visit 10 (week 16)			
N	356	364	367
Mean (SD)	-4.8 (4.6)	-5.6 (5.9)	-2.8 (4.6)
Median	-5.0	-5.1	-2.5
P5 ; P95	-13.0 ; 2.0	-14.5 ; 2.0	-11.0 ; 4.0
Min ; Max	-25.0 ; 10.0	-35.6 ; 40.0	-22.0 ; 11.5
Visit 12 (week 20)			
N	356	365	365
Mean (SD)	-5.7 (4.8)	-6.8 (6.2)	-3.4 (4.9)
Median	-5.2	-6.5	-3.0
P5 ; P95	-14.0 ; 1.0	-17.0 ; 1.2	-12.0 ; 3.8
Min ; Max	-26.0 ; 7.2	-38.1 ; 38.0	-22.6 ; 13.5
Visit 14 (week 28)			
N	352	360	362
Mean (SD)	-6.4 (5.5)	-8.1 (6.6)	-3.6 (5.4)
Median	-6.0	-8.0	-3.0
P5 ; P95	-16.5 ; 1.7	-19.4 ; 0.7	-13.0 ; 3.8
Min ; Max	-26.0 ; 8.5	-30.0 ; 35.0	-23.6 ; 18.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:44 - tdesc.sas/tdescwchbit.txt

Waist circumference change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial
 - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Waist circumference (cm) - in-trial			
Visit 16 (week 36)			
N	353	358	358
Mean (SD)	-6.9 (5.7)	-8.9 (7.2)	-3.5 (5.5)
Median	-6.7	-9.0	-3.0
P5 ; P95	-17.0 ; 1.0	-20.3 ; 0.6	-14.0 ; 4.0
Min ; Max	-28.0 ; 6.4	-34.0 ; 34.0	-22.9 ; 13.5
Visit 18 (week 44)			
N	350	356	352
Mean (SD)	-7.3 (5.9)	-9.2 (7.3)	-3.6 (5.6)
Median	-7.0	-9.0	-3.0
P5 ; P95	-17.0 ; 1.0	-21.0 ; 1.3	-14.0 ; 5.0
Min ; Max	-30.0 ; 6.5	-35.0 ; 29.0	-27.3 ; 12.5
Visit 20 (week 52)			
N	347	356	349
Mean (SD)	-7.4 (6.1)	-9.7 (7.1)	-3.9 (6.0)
Median	-7.0	-9.0	-3.2
P5 ; P95	-19.0 ; 1.0	-23.0 ; 1.0	-15.8 ; 4.5
Min ; Max	-31.0 ; 5.1	-33.0 ; 8.0	-31.1 ; 12.5
Visit 22 (week 60)			
N	348	352	346
Mean (SD)	-7.3 (6.5)	-9.9 (7.4)	-4.0 (6.3)
Median	-6.4	-9.0	-3.2
P5 ; P95	-19.6 ; 1.6	-22.6 ; 1.0	-15.8 ; 4.6
Min ; Max	-29.0 ; 5.0	-39.0 ; 7.5	-31.1 ; 18.5
Visit 24 (week 68)			
N	354	360	356
Mean (SD)	-7.1 (6.9)	-9.8 (8.2)	-4.1 (6.5)
Median	-6.4	-9.5	-3.8
P5 ; P95	-19.5 ; 2.5	-23.9 ; 1.8	-16.5 ; 5.0
Min ; Max	-30.5 ; 10.0	-43.0 ; 14.0	-36.0 ; 16.5
Waist circumference (cm) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	330	329	322
Mean (SD)	-7.4 (6.7)	-10.6 (8.1)	-3.9 (6.2)
Median	-7.0	-10.0	-3.0
P5 ; P95	-19.5 ; 2.0	-24.0 ; 1.0	-15.5 ; 5.0
Min ; Max	-30.5 ; 10.0	-43.0 ; 9.0	-30.0 ; 16.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:22:44 - tdesc.sas/tdescwcchbit.txt

13 HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
HbA1c (%) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)
Median	8.0	7.9	8.0	8.0
P5 ; P95	7.0 ; 9.5	7.1 ; 9.6	7.1 ; 9.6	7.0 ; 9.5
Min ; Max	5.8 ; 10.2	6.7 ; 10.6	5.7 ; 10.3	5.7 ; 10.6
Visit 6 (week 8)				
N	361	363	372	
Mean (SD)	7.1 (0.8)	7.1 (0.7)	7.9 (1.1)	
Median	6.9	6.9	7.6	
P5 ; P95	6.0 ; 8.4	6.1 ; 8.4	6.5 ; 10.2	
Min ; Max	5.6 ; 10.2	5.6 ; 10.5	5.2 ; 12.3	
Visit 12 (week 20)				
N	356	362	364	
Mean (SD)	6.5 (0.8)	6.4 (0.8)	7.8 (1.2)	
Median	6.3	6.2	7.6	
P5 ; P95	5.5 ; 8.0	5.4 ; 7.8	6.0 ; 9.8	
Min ; Max	5.0 ; 11.0	5.0 ; 11.4	5.1 ; 12.2	
Visit 14 (week 28)				
N	351	359	360	
Mean (SD)	6.4 (0.8)	6.3 (0.9)	7.7 (1.2)	
Median	6.3	6.1	7.5	
P5 ; P95	5.4 ; 7.8	5.3 ; 8.0	6.0 ; 9.7	
Min ; Max	4.9 ; 10.7	4.8 ; 11.5	4.7 ; 11.6	
Visit 18 (week 44)				
N	347	355	352	
Mean (SD)	6.4 (0.8)	6.3 (1.0)	7.6 (1.2)	
Median	6.2	6.0	7.4	
P5 ; P95	5.4 ; 8.1	5.3 ; 8.2	5.9 ; 9.9	
Min ; Max	5.0 ; 10.4	4.9 ; 13.9	4.9 ; 13.0	
Visit 20 (week 52)				
N	347	355	349	
Mean (SD)	6.4 (0.9)	6.3 (1.0)	7.6 (1.3)	
Median	6.2	6.0	7.4	
P5 ; P95	5.3 ; 7.9	5.2 ; 8.1	5.9 ; 10.0	
Min ; Max	4.6 ; 11.2	4.8 ; 12.1	5.1 ; 13.5	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin A1c.
 Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
 A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:22:56 - tdesc.sas/tdescsbait.txt

HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
HbA1c (%) - in-trial				
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Mean (SD)	6.5 (1.0)	6.4 (1.1)	7.8 (1.3)	
Median	6.2	6.1	7.5	
P5 ; P95	5.4 ; 8.5	5.2 ; 8.5	5.9 ; 10.2	
Min ; Max	5.0 ; 10.9	4.8 ; 13.4	5.1 ; 13.2	
HbA1c (%) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Mean (SD)	6.4 (0.9)	6.3 (1.0)	7.8 (1.3)	
Median	6.2	6.0	7.5	
P5 ; P95	5.3 ; 8.2	5.2 ; 8.2	6.0 ; 10.2	
Min ; Max	5.0 ; 10.9	4.8 ; 13.4	5.1 ; 11.8	
HbA1c (mmol/mol) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	65.1 (8.5)	64.9 (8.5)	65.1 (8.9)	65.1 (8.6)
Median	63.9	62.8	63.9	63.9
P5 ; P95	53.0 ; 80.3	54.1 ; 81.4	54.1 ; 81.4	53.0 ; 80.3
Min ; Max	39.9 ; 88.0	49.7 ; 92.4	38.8 ; 89.1	38.8 ; 92.4
Visit 6 (week 8)				
N	361	363	372	
Mean (SD)	53.6 (8.3)	53.6 (7.9)	62.9 (12.2)	
Median	51.9	51.9	59.6	
P5 ; P95	42.1 ; 68.3	43.2 ; 68.3	47.5 ; 88.0	
Min ; Max	37.7 ; 88.0	37.7 ; 91.3	33.3 ; 110.9	
Visit 12 (week 20)				
N	356	362	364	
Mean (SD)	47.3 (8.7)	46.2 (8.7)	61.4 (12.8)	
Median	45.4	44.3	59.6	
P5 ; P95	36.6 ; 63.9	35.5 ; 61.8	42.1 ; 83.6	
Min ; Max	31.2 ; 96.7	31.2 ; 101.1	32.2 ; 109.8	
Visit 14 (week 28)				
N	351	359	360	
Mean (SD)	46.6 (8.9)	45.4 (9.4)	60.4 (12.7)	
Median	45.4	43.2	58.5	
P5 ; P95	35.5 ; 61.8	34.4 ; 63.9	41.5 ; 82.5	
Min ; Max	30.1 ; 93.5	29.0 ; 102.2	27.9 ; 103.3	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:56 - tdesc.sas/tdescsbait.txt

HbA1c by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
HbA1c (mmol/mol) - in-trial				
Visit 18 (week 44)				
N	347	355	352	
Mean (SD)	46.2 (9.1)	45.4 (11.0)	59.8 (13.6)	
Median	44.3	42.1	57.4	
P5 ; P95	35.5 ; 65.0	34.4 ; 66.1	41.0 ; 84.7	
Min ; Max	31.2 ; 90.2	30.1 ; 128.4	30.1 ; 118.6	
Visit 20 (week 52)				
N	347	355	349	
Mean (SD)	46.0 (9.7)	44.9 (10.6)	59.6 (13.7)	
Median	44.3	42.1	57.4	
P5 ; P95	34.4 ; 62.8	33.3 ; 65.0	41.0 ; 85.8	
Min ; Max	26.8 ; 98.9	29.0 ; 108.8	32.2 ; 124.1	
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Mean (SD)	47.6 (11.0)	46.1 (12.1)	61.4 (14.2)	
Median	44.3	43.2	58.5	
P5 ; P95	35.5 ; 69.4	33.3 ; 69.4	41.0 ; 88.0	
Min ; Max	31.2 ; 95.6	29.0 ; 123.0	32.2 ; 120.8	
HbA1c (mmol/mol) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Mean (SD)	46.7 (10.2)	44.9 (10.8)	61.5 (13.7)	
Median	44.3	42.1	58.5	
P5 ; P95	34.4 ; 66.1	33.3 ; 66.1	41.5 ; 88.0	
Min ; Max	31.2 ; 95.6	29.0 ; 123.0	32.2 ; 105.5	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin Alc.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:56 - tdesc.sas/tdescsbait.txt

14 HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
HbA1c (%) - in-trial			
Visit 6 (week 8)			
N	361	363	372
Mean (SD)	-1.1 (0.6)	-1.0 (0.7)	-0.2 (0.8)
Median	-1.0	-0.9	-0.2
P5 ; P95	-2.1 ; -0.1	-2.2 ; 0.0	-1.6 ; 1.0
Min ; Max	-3.4 ; 1.3	-3.3 ; 0.8	-2.7 ; 4.6
Visit 12 (week 20)			
N	356	362	364
Mean (SD)	-1.6 (0.8)	-1.7 (0.9)	-0.3 (1.1)
Median	-1.6	-1.7	-0.2
P5 ; P95	-3.1 ; -0.4	-3.1 ; -0.4	-2.3 ; 1.1
Min ; Max	-4.2 ; 1.6	-4.5 ; 2.8	-3.8 ; 4.8
Visit 14 (week 28)			
N	351	359	360
Mean (SD)	-1.7 (0.9)	-1.8 (0.9)	-0.4 (1.1)
Median	-1.7	-1.8	-0.3
P5 ; P95	-3.3 ; -0.3	-3.3 ; -0.3	-2.6 ; 1.4
Min ; Max	-4.4 ; 1.3	-4.5 ; 2.6	-4.0 ; 2.9
Visit 18 (week 44)			
N	347	355	352
Mean (SD)	-1.7 (0.9)	-1.8 (1.1)	-0.5 (1.2)
Median	-1.8	-1.8	-0.5
P5 ; P95	-3.2 ; -0.3	-3.3 ; -0.2	-2.4 ; 1.6
Min ; Max	-4.6 ; 1.4	-4.8 ; 6.3	-4.3 ; 5.5
Visit 20 (week 52)			
N	347	355	349
Mean (SD)	-1.7 (1.0)	-1.8 (1.0)	-0.5 (1.3)
Median	-1.8	-1.8	-0.5
P5 ; P95	-3.3 ; -0.2	-3.4 ; -0.2	-2.5 ; 1.7
Min ; Max	-4.7 ; 1.8	-5.0 ; 3.6	-4.4 ; 6.0
Visit 24 (week 68)			
N	352	355	355
Mean (SD)	-1.6 (1.1)	-1.7 (1.1)	-0.3 (1.3)
Median	-1.7	-1.8	-0.3
P5 ; P95	-3.3 ; 0.3	-3.4 ; -0.1	-2.4 ; 1.9
Min ; Max	-4.7 ; 2.8	-4.9 ; 5.4	-3.8 ; 6.1

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:00 - tdesc.sas/tdeschbachbit.txt

HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
HbA1c (%) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	329	328	320
Mean (SD)	-1.7 (1.0)	-1.8 (1.0)	-0.3 (1.2)
Median	-1.8	-1.9	-0.3
P5 ; P95	-3.3 ; 0.0	-3.4 ; -0.4	-2.4 ; 1.9
Min ; Max	-4.7 ; 1.8	-4.9 ; 5.4	-3.8 ; 3.6
HbA1c (mmol/mol) - in-trial			
Visit 6 (week 8)			
N	361	363	372
Mean (SD)	-11.5 (6.9)	-11.4 (7.1)	-2.3 (9.0)
Median	-10.9	-9.8	-2.2
P5 ; P95	-23.0 ; -1.1	-24.0 ; 0.0	-17.5 ; 10.9
Min ; Max	-37.2 ; 14.2	-36.1 ; 8.7	-29.5 ; 50.3
Visit 12 (week 20)			
N	356	362	364
Mean (SD)	-17.8 (9.1)	-18.9 (9.6)	-3.7 (11.6)
Median	-17.5	-18.6	-2.2
P5 ; P95	-33.9 ; -4.4	-33.9 ; -4.4	-25.1 ; 12.0
Min ; Max	-45.9 ; 17.5	-49.2 ; 30.6	-41.5 ; 52.5
Visit 14 (week 28)			
N	351	359	360
Mean (SD)	-18.5 (9.7)	-19.7 (10.3)	-4.6 (12.3)
Median	-18.6	-19.7	-3.3
P5 ; P95	-36.1 ; -3.3	-36.1 ; -3.3	-27.9 ; 14.8
Min ; Max	-48.1 ; 14.2	-49.2 ; 28.4	-43.7 ; 31.7
Visit 18 (week 44)			
N	347	355	352
Mean (SD)	-18.9 (10.1)	-19.7 (11.6)	-5.3 (13.6)
Median	-19.7	-19.7	-5.5
P5 ; P95	-35.0 ; -3.3	-36.1 ; -2.2	-26.2 ; 17.5
Min ; Max	-50.3 ; 15.3	-52.5 ; 68.9	-47.0 ; 60.1
Visit 20 (week 52)			
N	347	355	349
Mean (SD)	-19.0 (10.5)	-20.2 (11.1)	-5.5 (13.8)
Median	-19.7	-19.7	-5.5
P5 ; P95	-36.1 ; -2.2	-37.2 ; -2.2	-27.3 ; 18.6
Min ; Max	-51.4 ; 19.7	-54.7 ; 39.3	-48.1 ; 65.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin Alc.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:00 - tdesc.sas/tdescbachbit.txt

HbA1c change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
HbA1c (mmol/mol) - in-trial			
Visit 24 (week 68)			
N	352	355	355
Mean (SD)	-17.5 (11.8)	-19.0 (12.5)	-3.6 (14.4)
Median	-18.6	-19.7	-3.3
P5 ; P95	-36.1 ; 3.3	-37.2 ; -1.1	-26.2 ; 20.8
Min ; Max	-51.4 ; 30.6	-53.6 ; 59.0	-41.5 ; 66.7
HbA1c (mmol/mol) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	329	328	320
Mean (SD)	-18.4 (11.2)	-20.2 (11.4)	-3.5 (13.5)
Median	-19.7	-20.2	-3.3
P5 ; P95	-36.1 ; 0.0	-37.2 ; -4.4	-25.7 ; 20.2
Min ; Max	-51.4 ; 19.7	-53.6 ; 59.0	-41.5 ; 39.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HbA1c: Haemoglobin Alc.
 Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68).
 A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
 09APR2021:10:23:00 - tdesc.sas/tdeschbachbit.txt

15 HbA1c change from baseline to week 68 - confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
HbA1c (%)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean (%) at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	6.57		
Sema 2.4 mg	375	355	6.46		
Placebo	382	355	7.72		
Change from baseline (%-points) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	-1.53		
Sema 2.4 mg	375	355	-1.64		
Placebo	382	355	-0.38		
Treatment difference (%-points)					
Confirmatory secondary comparison					
Sema 2.4 mg - Placebo			-1.26	[-1.44; -1.07]	<0.0001
Supportive secondary comparisons					
Sema 1.0 mg - Placebo			-1.15	[-1.34; -0.96]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.11	[-0.30; 0.08]	0.2725
HbA1c (mmol/mol)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	48.33		
Sema 2.4 mg	375	355	47.16		
Placebo	382	355	60.89		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	-16.73		
Sema 2.4 mg	375	355	-17.90		
Placebo	382	355	-4.17		
Treatment difference					
Confirmatory secondary comparison					
Sema 2.4 mg - Placebo			-13.74	[-15.78; -11.70]	<0.0001
Supportive secondary comparisons					
Sema 1.0 mg - Placebo			-12.57	[-14.68; -10.45]	<0.0001
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-1.17	[-3.26; 0.92]	0.2725

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin Alc.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline HbA1c as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:31 - tstatancoma.sas/tancovahba.txt

16 Fasting plasma glucose by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Fasting plasma glucose (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	365	367	379	1111
Mean (SD)	8.7 (2.3)	8.4 (2.2)	8.7 (2.3)	8.6 (2.3)
Median	8.2	8.2	8.4	8.2
P5 ; P95	5.7 ; 12.7	5.4 ; 12.5	5.7 ; 13.4	5.5 ; 12.8
Min ; Max	4.3 ; 20.5	4.3 ; 18.3	3.1 ; 19.6	3.1 ; 20.5
Visit 6 (week 8)				
N	357	358	370	
Mean (SD)	6.8 (1.6)	6.7 (1.7)	8.7 (2.5)	
Median	6.5	6.3	8.3	
P5 ; P95	4.9 ; 9.7	4.8 ; 10.3	5.6 ; 13.4	
Min ; Max	3.6 ; 14.3	3.5 ; 15.7	0.1 ; 22.2	
Visit 12 (week 20)				
N	355	362	363	
Mean (SD)	6.4 (1.4)	6.3 (1.6)	8.4 (2.5)	
Median	6.1	5.9	7.8	
P5 ; P95	4.6 ; 9.2	4.5 ; 10.0	5.5 ; 13.2	
Min ; Max	3.5 ; 12.8	3.4 ; 16.0	1.9 ; 23.7	
Visit 20 (week 52)				
N	345	354	349	
Mean (SD)	6.5 (2.0)	6.2 (1.8)	8.5 (2.7)	
Median	6.1	5.7	8.1	
P5 ; P95	4.6 ; 9.4	4.5 ; 9.1	5.3 ; 13.8	
Min ; Max	3.7 ; 25.6	3.1 ; 18.1	3.9 ; 24.2	
Visit 24 (week 68)				
N	350	354	354	
Mean (SD)	6.6 (2.0)	6.2 (1.9)	8.5 (2.6)	
Median	6.2	5.7	8.1	
P5 ; P95	4.4 ; 10.7	4.3 ; 9.5	5.1 ; 13.5	
Min ; Max	2.8 ; 18.2	3.5 ; 19.3	3.3 ; 20.4	
Fasting plasma glucose (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	319	
Mean (SD)	6.5 (1.9)	6.1 (1.8)	8.5 (2.6)	
Median	6.1	5.6	8.1	
P5 ; P95	4.3 ; 10.5	4.3 ; 8.9	5.2 ; 13.2	
Min ; Max	2.8 ; 16.5	3.5 ; 19.3	4.0 ; 20.4	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:03 - tdesc.sas/tdescfpgit.txt

Fasting plasma glucose by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	365	367	379	1111
Mean (SD)	156.1 (41.7)	152.2 (39.3)	157.3 (41.8)	155.2 (41.0)
Median	147.9	146.9	150.8	148.1
P5 ; P95	102.0 ; 229.4	97.3 ; 225.4	102.0 ; 241.5	99.8 ; 231.0
Min ; Max	77.8 ; 369.0	78.0 ; 329.2	55.3 ; 352.3	55.3 ; 369.0
Visit 6 (week 8)				
N	357	358	370	
Mean (SD)	123.2 (28.0)	120.8 (31.1)	156.1 (45.5)	
Median	117.3	114.2	148.9	
P5 ; P95	88.3 ; 175.0	86.7 ; 185.1	100.2 ; 242.2	
Min ; Max	64.2 ; 257.0	62.5 ; 283.3	2.5 ; 400.6	
Visit 12 (week 20)				
N	355	362	363	
Mean (SD)	115.7 (25.9)	112.7 (29.7)	151.5 (44.5)	
Median	110.5	105.5	140.9	
P5 ; P95	82.9 ; 166.1	81.1 ; 179.8	98.4 ; 238.2	
Min ; Max	63.6 ; 231.2	61.1 ; 287.4	34.6 ; 426.2	
Visit 20 (week 52)				
N	345	354	349	
Mean (SD)	117.0 (35.8)	111.5 (31.6)	153.9 (49.5)	
Median	109.7	102.6	145.1	
P5 ; P95	83.3 ; 168.8	80.2 ; 164.7	96.2 ; 248.9	
Min ; Max	65.8 ; 460.6	56.0 ; 325.6	70.3 ; 435.5	
Visit 24 (week 68)				
N	350	354	354	
Mean (SD)	118.9 (36.4)	112.6 (34.2)	153.0 (47.5)	
Median	111.6	103.3	146.7	
P5 ; P95	79.3 ; 193.4	78.2 ; 171.9	91.9 ; 242.9	
Min ; Max	50.5 ; 328.3	63.4 ; 347.6	59.5 ; 367.6	
Fasting plasma glucose (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	319	
Mean (SD)	116.5 (33.6)	109.5 (31.7)	152.9 (46.8)	
Median	109.6	101.7	146.7	
P5 ; P95	77.8 ; 189.2	78.0 ; 159.7	93.5 ; 237.1	
Min ; Max	50.5 ; 297.9	63.4 ; 347.6	71.2 ; 367.6	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:03 - tdesc.sas/tdescfpgit.txt

17 Fasting plasma glucose change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Fasting plasma glucose (mmol/L) - in-trial			
Visit 6 (week 8)			
N	350	351	367
Mean (SD)	-1.9 (2.1)	-1.7 (2.1)	-0.1 (2.4)
Median	-1.6	-1.6	-0.1
P5 ; P95	-6.0 ; 0.8	-5.5 ; 1.1	-3.5 ; 3.6
Min ; Max	-12.9 ; 7.4	-10.7 ; 5.8	-8.8 ; 15.2
Visit 12 (week 20)			
N	348	357	360
Mean (SD)	-2.3 (2.2)	-2.2 (2.2)	-0.3 (2.6)
Median	-2.0	-2.1	-0.3
P5 ; P95	-6.3 ; 0.8	-6.0 ; 1.4	-4.5 ; 3.5
Min ; Max	-13.7 ; 5.5	-11.4 ; 7.1	-13.0 ; 12.5
Visit 20 (week 52)			
N	339	348	346
Mean (SD)	-2.2 (2.6)	-2.3 (2.4)	-0.1 (3.0)
Median	-2.1	-2.2	-0.3
P5 ; P95	-6.0 ; 1.3	-6.0 ; 1.0	-4.0 ; 5.0
Min ; Max	-13.4 ; 18.7	-11.5 ; 13.2	-12.4 ; 16.3
Visit 24 (week 68)			
N	343	348	351
Mean (SD)	-2.1 (2.4)	-2.2 (2.4)	-0.1 (2.9)
Median	-2.1	-2.2	-0.3
P5 ; P95	-6.0 ; 1.2	-5.9 ; 1.5	-4.5 ; 5.0
Min ; Max	-15.1 ; 7.3	-12.5 ; 10.9	-11.9 ; 13.3
Fasting plasma glucose (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	324	323	316
Mean (SD)	-2.2 (2.3)	-2.3 (2.3)	-0.2 (2.9)
Median	-2.1	-2.3	-0.3
P5 ; P95	-6.0 ; 1.1	-6.0 ; 1.1	-4.5 ; 4.9
Min ; Max	-15.1 ; 7.3	-12.5 ; 10.9	-11.9 ; 13.3
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial			
Visit 6 (week 8)			
N	350	351	367
Mean (SD)	-33.5 (38.1)	-31.2 (37.2)	-1.2 (44.1)
Median	-29.2	-28.5	-1.8
P5 ; P95	-108.7 ; 14.6	-98.9 ; 19.6	-63.4 ; 64.3
Min ; Max	-233.2 ; 133.9	-192.8 ; 104.3	-157.7 ; 273.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:05 - tdesc.sas/tdescfpgchbit.txt

Fasting plasma glucose change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Fasting plasma glucose (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	348	357	360
Mean (SD)	-41.1 (39.7)	-39.8 (40.4)	-5.1 (46.8)
Median	-35.9	-37.7	-5.1
P5 ; P95	-113.5 ; 13.9	-108.1 ; 24.3	-80.2 ; 62.8
Min ; Max	-246.2 ; 98.4	-204.7 ; 127.6	-234.8 ; 225.3
Visit 20 (week 52)			
N	339	348	346
Mean (SD)	-39.4 (46.8)	-40.7 (43.0)	-1.8 (54.0)
Median	-37.7	-39.0	-4.8
P5 ; P95	-108.8 ; 22.9	-107.9 ; 17.8	-72.6 ; 89.2
Min ; Max	-240.7 ; 337.5	-206.9 ; 238.4	-223.1 ; 293.2
Visit 24 (week 68)			
N	343	348	351
Mean (SD)	-38.6 (43.1)	-39.4 (43.5)	-2.2 (52.3)
Median	-37.1	-40.2	-5.6
P5 ; P95	-107.9 ; 20.9	-107.0 ; 26.1	-80.2 ; 89.4
Min ; Max	-271.9 ; 131.4	-225.4 ; 197.0	-215.0 ; 240.0
Fasting plasma glucose (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	324	323	316
Mean (SD)	-40.3 (42.3)	-41.6 (42.2)	-3.2 (51.5)
Median	-38.0	-40.9	-5.9
P5 ; P95	-107.9 ; 19.1	-108.7 ; 20.5	-81.1 ; 89.0
Min ; Max	-271.9 ; 131.4	-225.4 ; 197.0	-215.0 ; 240.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:05 - tdesc.sas/tdescfpgchbit.txt

18 Fasting serum insulin by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Fasting serum insulin (pmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	358	361	369	1088
Geometric mean (CV)	96.0 (61.7)	96.3 (72.5)	100.3 (69.1)	97.6 (67.8)
Median	95.0	97.0	96.0	96.0
P5 ; P95	39.0 ; 238.0	35.0 ; 297.0	39.0 ; 293.0	38.0 ; 289.0
Min ; Max	26.0 ; 1294.0	12.0 ; 1366.0	23.0 ; 1473.0	12.0 ; 1473.0
Visit 6 (week 8)				
N	351	355	356	
Geometric mean (CV)	105.2 (64.2)	101.5 (68.8)	100.7 (71.0)	
Median	102.0	103.0	95.0	
P5 ; P95	45.0 ; 273.0	36.0 ; 266.0	38.0 ; 311.0	
Min ; Max	24.0 ; 956.0	14.0 ; 2153.0	26.0 ; 1302.0	
Visit 12 (week 20)				
N	348	352	355	
Geometric mean (CV)	97.2 (64.5)	92.4 (76.3)	91.2 (70.5)	
Median	94.5	90.0	86.0	
P5 ; P95	40.0 ; 253.0	32.0 ; 277.0	37.0 ; 286.0	
Min ; Max	22.0 ; 946.0	11.0 ; 959.0	22.0 ; 1641.0	
Visit 20 (week 52)				
N	339	344	335	
Geometric mean (CV)	90.8 (68.4)	85.2 (76.2)	93.4 (74.3)	
Median	86.0	85.0	90.0	
P5 ; P95	35.0 ; 254.0	30.0 ; 268.0	35.0 ; 313.0	
Min ; Max	17.0 ; 769.0	9.0 ; 1608.0	3.5 ; 1261.0	
Visit 24 (week 68)				
N	341	346	343	
Geometric mean (CV)	91.2 (70.9)	84.3 (74.3)	92.5 (70.0)	
Median	87.0	85.0	88.0	
P5 ; P95	35.0 ; 291.0	30.0 ; 263.0	37.0 ; 277.0	
Min ; Max	11.0 ; 948.0	8.0 ; 1015.0	22.0 ; 1254.0	
Fasting serum insulin (pmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	319	320	309	
Geometric mean (CV)	90.5 (71.3)	83.0 (73.4)	92.0 (70.1)	
Median	87.0	84.0	88.0	
P5 ; P95	34.0 ; 293.0	30.0 ; 260.0	37.0 ; 295.0	
Min ; Max	11.0 ; 948.0	8.0 ; 1015.0	22.0 ; 1254.0	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data forend of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:08 - tdesc.sas/tdescfsiit.txt

Fasting serum insulin by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Fasting serum insulin (mIU/mL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	358	361	369	1088
Geometric mean (CV)	13.3 (61.7)	13.3 (72.5)	13.9 (69.1)	13.5 (67.8)
Median	13.2	13.4	13.3	13.3
P5 ; P95	5.4 ; 33.0	4.8 ; 41.2	5.4 ; 40.6	5.3 ; 40.0
Min ; Max	3.6 ; 179.3	1.7 ; 189.3	3.2 ; 204.1	1.7 ; 204.1
Visit 6 (week 8)				
N	351	355	356	
Geometric mean (CV)	14.6 (64.2)	14.1 (68.8)	13.9 (71.0)	
Median	14.1	14.3	13.2	
P5 ; P95	6.2 ; 37.8	5.0 ; 36.9	5.3 ; 43.1	
Min ; Max	3.3 ; 132.5	1.9 ; 298.3	3.6 ; 180.4	
Visit 12 (week 20)				
N	348	352	355	
Geometric mean (CV)	13.5 (64.5)	12.8 (76.3)	12.6 (70.5)	
Median	13.1	12.5	11.9	
P5 ; P95	5.5 ; 35.1	4.4 ; 38.4	5.1 ; 39.6	
Min ; Max	3.0 ; 131.1	1.5 ; 132.9	3.0 ; 227.4	
Visit 20 (week 52)				
N	339	344	335	
Geometric mean (CV)	12.6 (68.4)	11.8 (76.2)	12.9 (74.3)	
Median	11.9	11.8	12.5	
P5 ; P95	4.8 ; 35.2	4.2 ; 37.1	4.8 ; 43.4	
Min ; Max	2.4 ; 106.6	1.2 ; 222.8	0.5 ; 174.7	
Visit 24 (week 68)				
N	341	346	343	
Geometric mean (CV)	12.6 (70.9)	11.7 (74.3)	12.8 (70.0)	
Median	12.1	11.8	12.2	
P5 ; P95	4.8 ; 40.3	4.2 ; 36.4	5.1 ; 38.4	
Min ; Max	1.5 ; 131.4	1.1 ; 140.6	3.0 ; 173.8	
Fasting serum insulin (mIU/mL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	319	320	309	
Geometric mean (CV)	12.5 (71.3)	11.5 (73.4)	12.7 (70.1)	
Median	12.1	11.6	12.2	
P5 ; P95	4.7 ; 40.6	4.2 ; 36.0	5.1 ; 40.9	
Min ; Max	1.5 ; 131.4	1.1 ; 140.6	3.0 ; 173.8	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period including on-treatment data forend of treatment visit (week 68).
A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:08 - tdesc.sas/tdescfsiit.txt

19 Fasting serum insulin ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Fasting serum insulin (pmol/L) - in-trial			
Visit 6 (week 8)			
N	337	342	344
Geometric mean (CV)	1.09 (50.1)	1.05 (51.3)	0.99 (43.3)
Median	1.02	1.03	1.00
P5 ; P95	0.55 ; 2.44	0.50 ; 2.09	0.52 ; 2.01
Min ; Max	0.19 ; 5.86	0.18 ; 15.33	0.25 ; 5.48
Visit 12 (week 20)			
N	336	340	345
Geometric mean (CV)	1.00 (47.9)	0.95 (61.8)	0.90 (50.8)
Median	1.00	0.92	0.92
P5 ; P95	0.51 ; 2.15	0.40 ; 2.41	0.43 ; 1.69
Min ; Max	0.14 ; 7.70	0.16 ; 17.75	0.13 ; 6.27
Visit 20 (week 52)			
N	328	332	326
Geometric mean (CV)	0.94 (51.5)	0.87 (66.3)	0.92 (52.3)
Median	0.92	0.89	0.95
P5 ; P95	0.45 ; 2.20	0.32 ; 2.09	0.43 ; 1.98
Min ; Max	0.16 ; 5.56	0.05 ; 14.00	0.07 ; 6.84
Visit 24 (week 68)			
N	329	335	333
Geometric mean (CV)	0.93 (56.1)	0.88 (65.6)	0.93 (51.7)
Median	0.92	0.86	0.94
P5 ; P95	0.41 ; 2.24	0.34 ; 2.07	0.44 ; 2.06
Min ; Max	0.09 ; 4.84	0.13 ; 39.25	0.16 ; 8.41
Fasting serum insulin (pmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	309	310	299
Geometric mean (CV)	0.94 (56.5)	0.87 (65.0)	0.93 (51.8)
Median	0.92	0.86	0.94
P5 ; P95	0.42 ; 2.24	0.34 ; 2.07	0.44 ; 2.06
Min ; Max	0.09 ; 4.84	0.13 ; 39.25	0.16 ; 8.41
Fasting serum insulin (mIU/mL) - in-trial			
Visit 6 (week 8)			
N	337	342	344
Geometric mean (CV)	1.09 (50.1)	1.05 (51.3)	0.99 (43.3)
Median	1.02	1.03	1.00
P5 ; P95	0.55 ; 2.44	0.50 ; 2.09	0.52 ; 2.01
Min ; Max	0.19 ; 5.86	0.18 ; 15.33	0.25 ; 5.48

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data forend of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:11 - tdesc.sas/tdescfsir2bit.txt

Fasting serum insulin ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Fasting serum insulin (mIU/mL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	336	340	345
Geometric mean (CV)	1.00 (47.9)	0.95 (61.8)	0.90 (50.8)
Median	1.00	0.92	0.92
P5 ; P95	0.51 ; 2.15	0.40 ; 2.41	0.43 ; 1.69
Min ; Max	0.14 ; 7.70	0.16 ; 17.75	0.13 ; 6.27
Visit 20 (week 52)			
N	328	332	326
Geometric mean (CV)	0.94 (51.5)	0.87 (66.3)	0.92 (52.3)
Median	0.92	0.89	0.95
P5 ; P95	0.45 ; 2.20	0.32 ; 2.09	0.43 ; 1.98
Min ; Max	0.16 ; 5.56	0.05 ; 14.00	0.07 ; 6.84
Visit 24 (week 68)			
N	329	335	333
Geometric mean (CV)	0.93 (56.1)	0.88 (65.6)	0.93 (51.7)
Median	0.92	0.86	0.94
P5 ; P95	0.41 ; 2.24	0.34 ; 2.07	0.44 ; 2.06
Min ; Max	0.09 ; 4.84	0.13 ; 39.25	0.16 ; 8.41
Fasting serum insulin (mIU/mL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	309	310	299
Geometric mean (CV)	0.94 (56.5)	0.87 (65.0)	0.93 (51.8)
Median	0.92	0.86	0.94
P5 ; P95	0.42 ; 2.24	0.34 ; 2.07	0.44 ; 2.06
Min ; Max	0.09 ; 4.84	0.13 ; 39.25	0.16 ; 8.41

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data forend of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:23:11 - tdesc.sas/tdescfsir2bit.txt

20 Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	131 (14)	130 (13)	130 (14)	130 (14)
Median	130	130	130	130
P5 ; P95	110 ; 157	109 ; 154	107 ; 152	110 ; 154
Min ; Max	90 ; 178	97 ; 166	90 ; 176	90 ; 178
Visit 4 (week 4)				
N	364	367	377	
Mean (SD)	128 (13)	128 (14)	130 (14)	
Median	128	128	130	
P5 ; P95	108 ; 152	107 ; 150	106 ; 157	
Min ; Max	93 ; 172	93 ; 173	96 ; 176	
Visit 6 (week 8)				
N	363	368	374	
Mean (SD)	127 (14)	127 (14)	129 (15)	
Median	126	127	129	
P5 ; P95	106 ; 148	105 ; 150	105 ; 152	
Min ; Max	93 ; 169	87 ; 168	82 ; 168	
Visit 8 (week 12)				
N	357	364	368	
Mean (SD)	127 (14)	126 (14)	130 (13)	
Median	127	126	130	
P5 ; P95	106 ; 148	101 ; 149	110 ; 154	
Min ; Max	88 ; 193	87 ; 171	89 ; 167	
Visit 10 (week 16)				
N	356	364	367	
Mean (SD)	126 (14)	126 (14)	129 (13)	
Median	126	126	129	
P5 ; P95	104 ; 148	104 ; 149	109 ; 153	
Min ; Max	93 ; 173	81 ; 176	94 ; 170	
Visit 12 (week 20)				
N	356	365	365	
Mean (SD)	125 (13)	126 (13)	130 (14)	
Median	125	126	129	
P5 ; P95	104 ; 145	104 ; 149	109 ; 154	
Min ; Max	96 ; 172	87 ; 174	95 ; 192	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:46 - tdesc.sas/tdescsbpit.txt

Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial				
Visit 14 (week 28)				
N	352	360	362	
Mean (SD)	126 (14)	125 (13)	130 (13)	
Median	125	124	130	
P5 ; P95	104 ; 150	104 ; 148	110 ; 153	
Min ; Max	90 ; 173	92 ; 161	81 ; 171	
Visit 16 (week 36)				
N	353	358	358	
Mean (SD)	126 (13)	124 (14)	129 (13)	
Median	125	125	129	
P5 ; P95	105 ; 146	101 ; 145	109 ; 153	
Min ; Max	89 ; 190	85 ; 178	90 ; 171	
Visit 18 (week 44)				
N	350	356	353	
Mean (SD)	126 (15)	125 (14)	128 (14)	
Median	125	125	127	
P5 ; P95	104 ; 151	101 ; 147	106 ; 153	
Min ; Max	66 ; 184	87 ; 167	88 ; 167	
Visit 20 (week 52)				
N	347	356	350	
Mean (SD)	126 (14)	125 (14)	129 (13)	
Median	125	125	129	
P5 ; P95	102 ; 150	102 ; 149	107 ; 153	
Min ; Max	81 ; 174	90 ; 177	97 ; 194	
Visit 22 (week 60)				
N	348	352	347	
Mean (SD)	126 (14)	125 (15)	130 (14)	
Median	125	125	130	
P5 ; P95	104 ; 147	100 ; 151	109 ; 155	
Min ; Max	91 ; 170	85 ; 173	88 ; 185	
Visit 24 (week 68)				
N	353	360	357	
Mean (SD)	127 (15)	126 (14)	130 (14)	
Median	126	126	130	
P5 ; P95	105 ; 152	102 ; 150	107 ; 156	
Min ; Max	96 ; 241	88 ; 171	86 ; 176	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:46 - tdesc.sas/tdescsbpit.txt

Systolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial				
Visit 25 (week 75)				
N	276	283	272	
Mean (SD)	130 (15)	129 (14)	131 (14)	
Median	129	129	130	
P5 ; P95	106 ; 157	110 ; 156	108 ; 154	
Min ; Max	94 ; 186	93 ; 177	97 ; 180	
Systolic blood pressure (mmHg) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	330	329	322	
Mean (SD)	127 (14)	126 (15)	130 (14)	
Median	126	126	130	
P5 ; P95	106 ; 152	102 ; 150	108 ; 155	
Min ; Max	96 ; 176	88 ; 171	86 ; 176	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:46 - tdesc.sas/tdescsbpfit.txt

21 Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 4 (week 4)			
N	364	367	377
Mean (SD)	-3 (12)	-2 (12)	0 (12)
Median	-2	-1	0
P5 ; P95	-22 ; 17	-23 ; 16	-20 ; 20
Min ; Max	-44 ; 39	-56 ; 30	-48 ; 47
Visit 6 (week 8)			
N	363	368	374
Mean (SD)	-4 (13)	-3 (13)	-1 (12)
Median	-3	-3	0
P5 ; P95	-27 ; 19	-24 ; 17	-20 ; 18
Min ; Max	-53 ; 30	-58 ; 42	-36 ; 37
Visit 8 (week 12)			
N	357	364	368
Mean (SD)	-4 (14)	-4 (13)	-1 (12)
Median	-3	-3	-1
P5 ; P95	-26 ; 19	-28 ; 16	-20 ; 19
Min ; Max	-46 ; 41	-43 ; 40	-40 ; 32
Visit 10 (week 16)			
N	356	364	367
Mean (SD)	-5 (13)	-4 (14)	-1 (14)
Median	-4	-4	-1
P5 ; P95	-30 ; 16	-27 ; 16	-23 ; 23
Min ; Max	-42 ; 31	-43 ; 46	-49 ; 43
Visit 12 (week 20)			
N	356	365	365
Mean (SD)	-6 (14)	-5 (14)	0 (14)
Median	-5	-4	0
P5 ; P95	-30 ; 16	-26 ; 19	-24 ; 25
Min ; Max	-51 ; 34	-56 ; 39	-40 ; 53
Visit 14 (week 28)			
N	352	360	362
Mean (SD)	-6 (13)	-5 (13)	0 (14)
Median	-5	-4	0
P5 ; P95	-29 ; 15	-27 ; 16	-21 ; 22
Min ; Max	-48 ; 36	-41 ; 30	-34 ; 59

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:48 - tdesc.sas/tdescsbpchbit.txt

Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 16 (week 36)			
N	353	358	358
Mean (SD)	-5 (14)	-6 (13)	-1 (14)
Median	-4	-5	-1
P5 ; P95	-30 ; 14	-28 ; 17	-24 ; 21
Min ; Max	-48 ; 52	-45 ; 31	-44 ; 46
Visit 18 (week 44)			
N	350	356	353
Mean (SD)	-6 (14)	-5 (14)	-2 (15)
Median	-5	-4	-1
P5 ; P95	-28 ; 15	-28 ; 18	-25 ; 24
Min ; Max	-52 ; 42	-51 ; 40	-53 ; 31
Visit 20 (week 52)			
N	347	356	350
Mean (SD)	-6 (14)	-5 (14)	-1 (14)
Median	-5	-4	0
P5 ; P95	-28 ; 15	-29 ; 18	-24 ; 22
Min ; Max	-39 ; 38	-54 ; 53	-38 ; 50
Visit 22 (week 60)			
N	348	352	347
Mean (SD)	-5 (14)	-5 (14)	0 (14)
Median	-5	-5	0
P5 ; P95	-29 ; 18	-28 ; 20	-23 ; 26
Min ; Max	-57 ; 28	-45 ; 33	-51 ; 51
Visit 24 (week 68)			
N	353	360	357
Mean (SD)	-4 (15)	-4 (14)	0 (15)
Median	-4	-4	0
P5 ; P95	-28 ; 19	-27 ; 20	-24 ; 25
Min ; Max	-51 ; 89	-50 ; 47	-62 ; 46
Visit 25 (week 75)			
N	276	283	272
Mean (SD)	-2 (14)	-1 (13)	0 (15)
Median	-1	-1	0
P5 ; P95	-27 ; 23	-20 ; 18	-22 ; 26
Min ; Max	-50 ; 38	-48 ; 52	-47 ; 63

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:48 - tdesc.sas/tdescsbpchbit.txt

Systolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Systolic blood pressure (mmHg) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	330	329	322
Mean (SD)	-4 (13)	-4 (14)	0 (15)
Median	-4	-4	0
P5 ; P95	-28 ; 18	-27 ; 20	-23 ; 25
Min ; Max	-44 ; 34	-50 ; 38	-62 ; 46

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:48 - tdesc.sas/tdescsbpchbit.txt

22 Systolic blood pressure change from baseline to week 68 - confirmatory secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Systolic blood pressure (mmHg)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	353	127.05		
Sema 2.4 mg	375	360	126.32		
Placebo	382	357	129.94		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	353	-3.35		
Sema 2.4 mg	375	360	-4.08		
Placebo	382	357	-0.46		
Treatment difference					
Confirmatory secondary comparison					
Sema 2.4 mg - Placebo			-3.62	[-5.82; -1.42]	0.0013
Supportive secondary comparison					
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.73	[-3.05; 1.60]	0.5406

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline systolic blood pressure as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:30 - tstatancova.sas/tancovasbp.txt

23 Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	373	375	382	1130
Mean (SD)	80 (9)	80 (9)	80 (10)	80 (9)
Median	80	80	80	80
P5 ; P95	63 ; 93	64 ; 96	64 ; 94	64 ; 94
Min ; Max	55 ; 104	52 ; 105	49 ; 113	49 ; 113
Visit 4 (week 4)				
N	364	367	377	
Mean (SD)	79 (9)	79 (9)	80 (10)	
Median	80	79	80	
P5 ; P95	62 ; 93	64 ; 94	63 ; 96	
Min ; Max	57 ; 101	51 ; 106	48 ; 110	
Visit 6 (week 8)				
N	363	368	374	
Mean (SD)	79 (9)	78 (9)	80 (10)	
Median	80	80	80	
P5 ; P95	62 ; 95	60 ; 94	63 ; 95	
Min ; Max	56 ; 103	50 ; 106	45 ; 119	
Visit 8 (week 12)				
N	357	364	368	
Mean (SD)	79 (9)	78 (9)	79 (9)	
Median	79	79	80	
P5 ; P95	65 ; 94	63 ; 93	64 ; 93	
Min ; Max	57 ; 113	45 ; 105	53 ; 108	
Visit 10 (week 16)				
N	356	364	367	
Mean (SD)	79 (9)	78 (9)	79 (10)	
Median	80	79	80	
P5 ; P95	63 ; 93	64 ; 93	61 ; 95	
Min ; Max	56 ; 114	50 ; 113	55 ; 112	
Visit 12 (week 20)				
N	356	365	365	
Mean (SD)	79 (9)	78 (9)	80 (9)	
Median	79	79	80	
P5 ; P95	64 ; 94	62 ; 94	64 ; 96	
Min ; Max	50 ; 114	52 ; 112	51 ; 110	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:51 - tdesc.sas/tdescdbpit.txt

Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial				
Visit 14 (week 28)				
N	352	360	362	
Mean (SD)	79 (9)	78 (9)	79 (9)	
Median	79	78	80	
P5 ; P95	63 ; 92	63 ; 93	64 ; 94	
Min ; Max	52 ; 109	49 ; 105	50 ; 105	
Visit 16 (week 36)				
N	353	358	358	
Mean (SD)	78 (9)	78 (9)	79 (10)	
Median	79	78	80	
P5 ; P95	64 ; 92	62 ; 92	62 ; 97	
Min ; Max	53 ; 108	47 ; 107	52 ; 110	
Visit 18 (week 44)				
N	350	356	353	
Mean (SD)	78 (9)	78 (9)	78 (10)	
Median	78	78	79	
P5 ; P95	62 ; 92	63 ; 93	62 ; 94	
Min ; Max	42 ; 104	51 ; 107	47 ; 108	
Visit 20 (week 52)				
N	347	356	350	
Mean (SD)	78 (9)	77 (10)	79 (9)	
Median	79	78	80	
P5 ; P95	62 ; 93	60 ; 92	64 ; 94	
Min ; Max	48 ; 102	53 ; 110	45 ; 107	
Visit 22 (week 60)				
N	348	352	347	
Mean (SD)	78 (9)	78 (10)	79 (10)	
Median	79	79	80	
P5 ; P95	62 ; 92	62 ; 94	63 ; 97	
Min ; Max	56 ; 108	45 ; 115	46 ; 110	
Visit 24 (week 68)				
N	353	360	357	
Mean (SD)	79 (10)	78 (9)	79 (9)	
Median	78	79	80	
P5 ; P95	64 ; 93	62 ; 93	64 ; 96	
Min ; Max	53 ; 138	50 ; 111	48 ; 111	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:51 - tdesc.sas/tdescdbpit.txt

Diastolic blood pressure by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis
set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial				
Visit 25 (week 75)				
N	276	283	272	
Mean (SD)	79 (10)	78 (10)	80 (10)	
Median	80	79	80	
P5 ; P95	62 ; 96	62 ; 94	64 ; 95	
Min ; Max	51 ; 108	53 ; 110	51 ; 114	
Diastolic blood pressure (mmHg) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	330	329	322	
Mean (SD)	79 (9)	78 (9)	79 (9)	
Median	78	79	80	
P5 ; P95	65 ; 93	62 ; 93	64 ; 95	
Min ; Max	55 ; 108	50 ; 111	48 ; 111	

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:51 - tdesc.sas/tdescdbpit.txt

24 Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 4 (week 4)			
N	364	367	377
Mean (SD)	-1 (8)	-1 (8)	0 (8)
Median	-1	-1	0
P5 ; P95	-14 ; 14	-13 ; 14	-14 ; 14
Min ; Max	-30 ; 22	-28 ; 22	-35 ; 31
Visit 6 (week 8)			
N	363	368	374
Mean (SD)	-1 (9)	-1 (8)	0 (9)
Median	-1	0	0
P5 ; P95	-15 ; 12	-13 ; 12	-14 ; 13
Min ; Max	-28 ; 28	-30 ; 26	-28 ; 39
Visit 8 (week 12)			
N	357	364	368
Mean (SD)	-1 (9)	-1 (8)	-1 (8)
Median	0	-1	0
P5 ; P95	-15 ; 14	-15 ; 13	-15 ; 12
Min ; Max	-23 ; 33	-27 ; 20	-38 ; 31
Visit 10 (week 16)			
N	356	364	367
Mean (SD)	-1 (9)	-1 (8)	-1 (9)
Median	-1	-1	-1
P5 ; P95	-15 ; 14	-16 ; 13	-17 ; 14
Min ; Max	-30 ; 32	-28 ; 27	-34 ; 27
Visit 12 (week 20)			
N	356	365	365
Mean (SD)	-1 (8)	-1 (9)	0 (9)
Median	-1	-1	0
P5 ; P95	-15 ; 12	-15 ; 14	-15 ; 14
Min ; Max	-22 ; 22	-23 ; 22	-25 ; 22
Visit 14 (week 28)			
N	352	360	362
Mean (SD)	-1 (8)	-2 (9)	-1 (9)
Median	-2	-1	0
P5 ; P95	-15 ; 13	-16 ; 14	-17 ; 13
Min ; Max	-27 ; 24	-31 ; 30	-25 ; 25

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:53 - tdesc.sas/tdescdbpchbit.txt

Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Diastolic blood pressure (mmHg) - in-trial			
Visit 16 (week 36)			
N	353	358	358
Mean (SD)	-2 (8)	-2 (9)	-1 (9)
Median	-2	-2	0
P5 ; P95	-16 ; 13	-15 ; 12	-16 ; 12
Min ; Max	-25 ; 26	-36 ; 22	-30 ; 30
Visit 18 (week 44)			
N	350	356	353
Mean (SD)	-2 (9)	-2 (9)	-2 (9)
Median	-2	-2	-1
P5 ; P95	-16 ; 10	-16 ; 12	-17 ; 15
Min ; Max	-39 ; 26	-30 ; 31	-37 ; 23
Visit 20 (week 52)			
N	347	356	350
Mean (SD)	-2 (9)	-2 (9)	-1 (9)
Median	-2	-2	-1
P5 ; P95	-15 ; 12	-17 ; 15	-14 ; 15
Min ; Max	-29 ; 29	-33 ; 28	-28 ; 25
Visit 22 (week 60)			
N	348	352	347
Mean (SD)	-2 (9)	-2 (10)	0 (9)
Median	-1	-2	0
P5 ; P95	-18 ; 13	-20 ; 15	-15 ; 15
Min ; Max	-27 ; 27	-34 ; 31	-29 ; 40
Visit 24 (week 68)			
N	353	360	357
Mean (SD)	-1 (9)	-1 (9)	-1 (9)
Median	-1	-2	0
P5 ; P95	-16 ; 15	-15 ; 13	-18 ; 13
Min ; Max	-25 ; 46	-26 ; 27	-27 ; 26
Visit 25 (week 75)			
N	276	283	272
Mean (SD)	-1 (9)	-2 (8)	0 (10)
Median	0	-2	0
P5 ; P95	-16 ; 14	-15 ; 13	-15 ; 15
Min ; Max	-30 ; 24	-23 ; 18	-41 ; 30

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:53 - tdesc.sas/tdescdbpchbit.txt

Diastolic blood pressure change from baseline by week - descriptive statistics -
in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Diastolic blood pressure (mmHg) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	330	329	322
Mean (SD)	-1 (9)	-2 (8)	-1 (9)
Median	-1	-2	0
P5 ; P95	-15 ; 14	-14 ; 12	-17 ; 13
Min ; Max	-22 ; 30	-26 ; 27	-26 ; 26

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:53 - tdesc.sas/tdescdbpchbit.txt

25 Diastolic blood pressure change from baseline to week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Diastolic blood pressure (mmHg)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	353	79.11		
Sema 2.4 mg	375	360	78.23		
Placebo	382	357	79.09		
Change from baseline to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	353	-0.69		
Sema 2.4 mg	375	360	-1.57		
Placebo	382	357	-0.71		
Treatment difference					
Sema 2.4 mg - Placebo			-0.86	[-2.18; 0.46]	0.2008
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg			-0.88	[-2.20; 0.44]	0.1935

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline diastolic blood pressure as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-4374/pmda_sub_indi_20210301_er
09APR2021:10:22:31 - tstatancova.sas/tancovadb.txt

26 Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Number of subjects	373	375	382	1130
Total cholesterol (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	4.43 (25.6)	4.39 (22.9)	4.40 (23.3)	4.41 (23.9)
Median	4.48	4.44	4.40	4.44
P5 ; P95	2.79 ; 6.62	2.92 ; 6.24	2.99 ; 6.27	2.92 ; 6.35
Min ; Max	1.99 ; 9.35	2.10 ; 8.13	1.91 ; 9.92	1.91 ; 9.92
Visit 12 (week 20)				
N	355	363	365	
Geometric mean (CV)	4.18 (26.6)	4.08 (23.3)	4.41 (24.3)	
Median	4.25	4.11	4.50	
P5 ; P95	2.62 ; 6.28	2.72 ; 5.93	2.84 ; 6.23	
Min ; Max	2.16 ; 7.44	1.98 ; 6.94	1.99 ; 8.56	
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Geometric mean (CV)	4.30 (26.1)	4.30 (23.3)	4.38 (24.4)	
Median	4.35	4.27	4.46	
P5 ; P95	2.79 ; 6.48	2.93 ; 6.25	2.89 ; 6.31	
Min ; Max	2.17 ; 10.51	2.27 ; 11.32	1.88 ; 9.67	
Total cholesterol (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Geometric mean (CV)	4.31 (26.2)	4.28 (22.9)	4.42 (24.7)	
Median	4.35	4.25	4.46	
P5 ; P95	2.79 ; 6.52	2.93 ; 6.21	2.91 ; 6.36	
Min ; Max	2.17 ; 10.51	2.27 ; 8.15	1.88 ; 9.67	
Total cholesterol (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	171.2 (25.6)	169.6 (22.9)	169.8 (23.3)	170.2 (23.9)
Median	173.0	171.4	169.9	171.4
P5 ; P95	107.7 ; 255.6	112.7 ; 240.9	115.4 ; 242.1	112.7 ; 245.2
Min ; Max	76.8 ; 361.0	81.1 ; 313.9	73.7 ; 383.0	73.7 ; 383.0
Visit 12 (week 20)				
N	355	363	365	
Geometric mean (CV)	161.6 (26.6)	157.6 (23.3)	170.1 (24.3)	
Median	164.1	158.7	173.7	
P5 ; P95	101.2 ; 242.5	105.0 ; 229.0	109.7 ; 240.5	
Min ; Max	83.4 ; 287.3	76.4 ; 268.0	76.8 ; 330.5	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:52 - tdescs2jasso.sas/tdesclipits2jasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Total cholesterol (mg/dL) - in-trial				
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Geometric mean (CV)	166.0 (26.1)	166.1 (23.3)	169.3 (24.4)	
Median	167.8	164.9	172.2	
P5 ; P95	107.7 ; 250.2	113.1 ; 241.3	111.6 ; 243.6	
Min ; Max	83.8 ; 405.8	87.6 ; 437.1	72.6 ; 373.4	
Total cholesterol (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Geometric mean (CV)	166.4 (26.2)	165.4 (22.9)	170.5 (24.7)	
Median	168.0	164.1	172.2	
P5 ; P95	107.7 ; 251.7	113.1 ; 239.8	112.2 ; 245.4	
Min ; Max	83.8 ; 405.8	87.6 ; 314.7	72.6 ; 373.4	
HDL cholesterol (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	1.1 (25.0)	1.2 (23.4)	1.1 (24.0)	1.1 (24.2)
Median	1.1	1.2	1.1	1.1
P5 ; P95	0.7 ; 1.7	0.8 ; 1.7	0.8 ; 1.7	0.8 ; 1.7
Min ; Max	0.5 ; 2.1	0.5 ; 2.4	0.6 ; 2.2	0.5 ; 2.4
Visit 12 (week 20)				
N	354	362	360	
Geometric mean (CV)	1.1 (22.5)	1.1 (21.7)	1.1 (23.9)	
Median	1.1	1.1	1.1	
P5 ; P95	0.8 ; 1.6	0.8 ; 1.7	0.8 ; 1.7	
Min ; Max	0.6 ; 2.2	0.6 ; 2.4	0.6 ; 2.2	
Visit 24 (week 68)				
N	352	353	352	
Geometric mean (CV)	1.2 (23.8)	1.2 (23.4)	1.2 (22.6)	
Median	1.2	1.3	1.2	
P5 ; P95	0.8 ; 1.8	0.9 ; 1.8	0.8 ; 1.8	
Min ; Max	0.6 ; 2.4	0.6 ; 2.4	0.7 ; 2.2	
HDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	326	317	
Geometric mean (CV)	1.2 (23.4)	1.3 (22.9)	1.2 (22.6)	
Median	1.2	1.3	1.2	
P5 ; P95	0.8 ; 1.8	0.9 ; 1.8	0.8 ; 1.8	
Min ; Max	0.6 ; 2.4	0.7 ; 2.4	0.7 ; 2.2	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
HDL cholesterol (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	42.9 (25.0)	44.8 (23.4)	43.7 (24.0)	43.8 (24.2)
Median	43.2	44.4	43.2	43.6
P5 ; P95	28.6 ; 65.3	30.5 ; 65.6	30.5 ; 67.2	29.7 ; 66.4
Min ; Max	20.5 ; 81.9	20.5 ; 91.1	22.4 ; 86.5	20.5 ; 91.1
Visit 12 (week 20)				
N	354	362	360	
Geometric mean (CV)	42.2 (22.5)	43.7 (21.7)	44.2 (23.9)	
Median	42.1	43.6	44.0	
P5 ; P95	29.3 ; 60.6	31.7 ; 63.7	29.0 ; 65.6	
Min ; Max	21.2 ; 86.5	23.6 ; 93.8	22.8 ; 85.7	
Visit 24 (week 68)				
N	352	353	352	
Geometric mean (CV)	45.4 (23.8)	48.0 (23.4)	45.6 (22.6)	
Median	45.2	48.3	45.6	
P5 ; P95	30.1 ; 67.6	32.8 ; 69.5	32.0 ; 67.6	
Min ; Max	22.4 ; 91.1	22.0 ; 92.7	26.3 ; 85.7	
HDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	326	317	
Geometric mean (CV)	45.8 (23.4)	48.3 (22.9)	45.7 (22.6)	
Median	45.6	48.3	45.6	
P5 ; P95	30.5 ; 67.6	33.6 ; 69.5	32.0 ; 67.6	
Min ; Max	22.4 ; 91.1	26.3 ; 92.7	27.8 ; 85.7	
LDL cholesterol (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	2.3 (47.8)	2.3 (37.1)	2.3 (37.6)	2.3 (41.0)
Median	2.4	2.4	2.4	2.4
P5 ; P95	1.1 ; 4.2	1.2 ; 4.0	1.3 ; 3.9	1.2 ; 4.0
Min ; Max	0.0 ; 6.8	0.7 ; 6.1	0.5 ; 7.6	0.0 ; 7.6
Visit 12 (week 20)				
N	354	362	361	
Geometric mean (CV)	2.2 (46.2)	2.2 (38.3)	2.3 (42.2)	
Median	2.3	2.3	2.5	
P5 ; P95	1.0 ; 4.1	1.1 ; 3.8	1.2 ; 4.0	
Min ; Max	0.6 ; 5.3	0.6 ; 4.6	0.2 ; 5.1	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:52 - tdescs2jasso.sas/tdesclipits2jasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
LDL cholesterol (mmol/L) - in-trial				
Visit 24 (week 68)				
N	352	353	352	
Geometric mean (CV)	2.3 (41.6)	2.3 (39.1)	2.3 (39.5)	
Median	2.4	2.4	2.4	
P5 ; P95	1.2 ; 4.1	1.2 ; 4.0	1.2 ; 3.9	
Min ; Max	0.5 ; 5.5	0.3 ; 5.3	0.5 ; 6.6	
LDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	326	317	
Geometric mean (CV)	2.3 (41.8)	2.3 (40.0)	2.3 (38.9)	
Median	2.4	2.3	2.4	
P5 ; P95	1.2 ; 4.1	1.2 ; 4.0	1.2 ; 4.0	
Min ; Max	0.5 ; 5.5	0.3 ; 5.3	0.5 ; 6.6	
LDL cholesterol (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	88.13 (47.8)	88.83 (37.1)	89.18 (37.6)	88.72 (41.0)
Median	93.05	91.12	93.44	92.28
P5 ; P95	42.08 ; 162.93	47.88 ; 154.83	48.26 ; 149.03	46.72 ; 155.21
Min ; Max	1.54 ; 263.32	28.19 ; 236.68	18.92 ; 291.89	1.54 ; 291.89
Visit 12 (week 20)				
N	354	362	361	
Geometric mean (CV)	85.67 (46.2)	84.57 (38.3)	89.89 (42.2)	
Median	87.64	89.19	94.59	
P5 ; P95	38.61 ; 159.07	43.24 ; 145.56	47.10 ; 152.51	
Min ; Max	21.62 ; 204.25	22.39 ; 179.15	6.56 ; 196.52	
Visit 24 (week 68)				
N	352	353	352	
Geometric mean (CV)	87.49 (41.6)	88.75 (39.1)	89.17 (39.5)	
Median	91.70	90.73	92.28	
P5 ; P95	44.40 ; 159.07	45.17 ; 154.05	45.95 ; 150.58	
Min ; Max	20.08 ; 212.36	9.65 ; 205.02	18.53 ; 255.60	
LDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	326	317	
Geometric mean (CV)	87.94 (41.8)	88.30 (40.0)	90.00 (38.9)	
Median	92.28	90.54	92.28	
P5 ; P95	44.40 ; 159.07	45.17 ; 154.05	47.49 ; 152.90	
Min ; Max	20.08 ; 212.36	9.65 ; 205.02	18.53 ; 255.60	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
VLDL cholesterol (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	0.85 (48.8)	0.77 (50.1)	0.80 (49.7)	0.80 (49.7)
Median	0.82	0.76	0.79	0.79
P5 ; P95	0.42 ; 1.82	0.37 ; 1.69	0.38 ; 1.78	0.38 ; 1.78
Min ; Max	0.28 ; 3.40	0.20 ; 4.11	0.18 ; 3.55	0.18 ; 4.11
Visit 12 (week 20)				
N	355	363	364	
Geometric mean (CV)	0.69 (49.6)	0.63 (45.5)	0.74 (52.2)	
Median	0.67	0.61	0.73	
P5 ; P95	0.33 ; 1.58	0.31 ; 1.26	0.35 ; 1.71	
Min ; Max	0.23 ; 2.51	0.17 ; 2.72	0.20 ; 3.79	
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Geometric mean (CV)	0.69 (54.4)	0.60 (52.3)	0.73 (54.1)	
Median	0.68	0.60	0.71	
P5 ; P95	0.32 ; 1.59	0.29 ; 1.48	0.33 ; 1.69	
Min ; Max	0.23 ; 7.52	0.16 ; 8.44	0.06 ; 3.65	
VLDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Geometric mean (CV)	0.68 (54.6)	0.60 (49.8)	0.74 (53.8)	
Median	0.66	0.59	0.73	
P5 ; P95	0.32 ; 1.59	0.29 ; 1.46	0.34 ; 1.70	
Min ; Max	0.23 ; 7.52	0.16 ; 2.02	0.06 ; 3.65	
VLDL cholesterol (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	32.7 (48.8)	29.7 (50.1)	30.8 (49.7)	31.0 (49.7)
Median	31.7	29.3	30.5	30.5
P5 ; P95	16.2 ; 70.3	14.3 ; 65.3	14.7 ; 68.7	14.7 ; 68.7
Min ; Max	10.8 ; 131.3	7.7 ; 158.7	6.9 ; 137.1	6.9 ; 158.7
Visit 12 (week 20)				
N	355	363	364	
Geometric mean (CV)	26.8 (49.6)	24.2 (45.5)	28.6 (52.2)	
Median	25.9	23.6	28.2	
P5 ; P95	12.7 ; 61.0	12.0 ; 48.6	13.5 ; 66.0	
Min ; Max	8.9 ; 96.9	6.6 ; 105.0	7.7 ; 146.3	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:52 - tdescs2jasso.sas/tdesclipits2jasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
VLDL cholesterol (mg/dL) - in-trial				
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Geometric mean (CV)	26.5 (54.4)	23.3 (52.3)	28.2 (54.1)	
Median	26.3	23.2	27.4	
P5 ; P95	12.4 ; 61.4	11.2 ; 57.1	12.7 ; 65.3	
Min ; Max	8.9 ; 290.3	6.2 ; 325.9	2.3 ; 140.9	
VLDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Geometric mean (CV)	26.1 (54.6)	23.0 (49.8)	28.7 (53.8)	
Median	25.5	22.8	28.0	
P5 ; P95	12.4 ; 61.4	11.2 ; 56.4	12.9 ; 65.4	
Min ; Max	8.9 ; 290.3	6.2 ; 78.0	2.3 ; 140.9	
Free fatty acids (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	359	363	373	1095
Geometric mean (CV)	0.57 (44.7)	0.56 (55.0)	0.57 (52.7)	0.57 (50.9)
Median	0.59	0.60	0.61	0.60
P5 ; P95	0.27 ; 1.08	0.22 ; 1.12	0.25 ; 1.08	0.24 ; 1.09
Min ; Max	0.10 ; 2.66	0.04 ; 3.60	0.04 ; 1.78	0.04 ; 3.60
Visit 12 (week 20)				
N	349	352	355	
Geometric mean (CV)	0.47 (51.8)	0.48 (59.7)	0.53 (54.6)	
Median	0.49	0.52	0.57	
P5 ; P95	0.20 ; 1.04	0.19 ; 1.05	0.20 ; 1.11	
Min ; Max	0.04 ; 1.58	0.04 ; 1.95	0.10 ; 1.43	
Visit 24 (week 68)				
N	341	346	343	
Geometric mean (CV)	0.48 (54.6)	0.47 (60.8)	0.56 (56.6)	
Median	0.51	0.50	0.61	
P5 ; P95	0.18 ; 1.05	0.16 ; 1.04	0.22 ; 1.14	
Min ; Max	0.10 ; 2.00	0.07 ; 2.53	0.04 ; 1.44	
Free fatty acids (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	319	320	309	
Geometric mean (CV)	0.48 (55.6)	0.46 (60.8)	0.57 (56.5)	
Median	0.49	0.50	0.61	
P5 ; P95	0.18 ; 1.05	0.16 ; 1.04	0.22 ; 1.15	
Min ; Max	0.10 ; 2.00	0.07 ; 2.22	0.04 ; 1.44	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Free fatty acids (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	359	363	373	1095
Geometric mean (CV)	16.02 (44.7)	15.66 (55.0)	16.18 (52.7)	15.95 (50.9)
Median	16.64	16.92	17.20	16.92
P5 ; P95	7.61 ; 30.46	6.20 ; 31.58	7.05 ; 30.46	6.77 ; 30.74
Min ; Max	2.82 ; 75.01	0.99 ; 101.52	0.99 ; 50.20	0.99 ; 101.52
Visit 12 (week 20)				
N	349	352	355	
Geometric mean (CV)	13.30 (51.8)	13.47 (59.7)	14.88 (54.6)	
Median	13.82	14.66	16.07	
P5 ; P95	5.64 ; 29.33	5.36 ; 29.61	5.64 ; 31.30	
Min ; Max	0.99 ; 44.56	0.99 ; 54.99	2.82 ; 40.33	
Visit 24 (week 68)				
N	341	346	343	
Geometric mean (CV)	13.65 (54.6)	13.28 (60.8)	15.91 (56.6)	
Median	14.38	14.10	17.20	
P5 ; P95	5.08 ; 29.61	4.51 ; 29.33	6.20 ; 32.15	
Min ; Max	2.82 ; 56.40	1.97 ; 71.35	0.99 ; 40.61	
Free fatty acids (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	319	320	309	
Geometric mean (CV)	13.46 (55.6)	13.09 (60.8)	15.97 (56.5)	
Median	13.82	14.10	17.20	
P5 ; P95	5.08 ; 29.61	4.37 ; 29.19	6.20 ; 32.43	
Min ; Max	2.82 ; 56.40	1.97 ; 62.60	0.99 ; 40.61	
Triglycerides (mmol/L) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	1.92 (54.6)	1.74 (54.4)	1.80 (53.1)	1.82 (54.2)
Median	1.82	1.69	1.76	1.75
P5 ; P95	0.93 ; 4.63	0.82 ; 4.46	0.84 ; 4.51	0.85 ; 4.53
Min ; Max	0.62 ; 13.92	0.45 ; 11.71	0.41 ; 9.19	0.41 ; 13.92
Visit 12 (week 20)				
N	355	363	365	
Geometric mean (CV)	1.55 (51.1)	1.39 (46.5)	1.67 (56.1)	
Median	1.49	1.36	1.63	
P5 ; P95	0.74 ; 3.52	0.69 ; 2.79	0.78 ; 4.02	
Min ; Max	0.51 ; 8.48	0.37 ; 6.52	0.45 ; 12.72	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:52 - tdescs2jasso.sas/tdesclipits2jasso.txt

Lipids by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2
population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
Triglycerides (mmol/L) - in-trial				
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Geometric mean (CV)	1.54 (57.1)	1.34 (52.8)	1.65 (58.8)	
Median	1.52	1.33	1.58	
P5 ; P95	0.71 ; 3.56	0.65 ; 3.28	0.74 ; 4.54	
Min ; Max	0.50 ; 14.69	0.36 ; 18.09	0.14 ; 11.99	
Triglycerides (mmol/L) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Geometric mean (CV)	1.51 (56.8)	1.33 (50.5)	1.68 (58.9)	
Median	1.46	1.32	1.61	
P5 ; P95	0.71 ; 3.56	0.65 ; 3.24	0.75 ; 4.62	
Min ; Max	0.50 ; 14.69	0.36 ; 5.81	0.14 ; 11.99	
Triglycerides (mg/dL) - in-trial				
Visit 2 (week 0)				
N	369	373	381	1123
Geometric mean (CV)	171.20 (54.6)	154.92 (54.4)	159.92 (53.1)	161.83 (54.2)
Median	161.98	150.41	156.64	155.75
P5 ; P95	82.77 ; 412.07	72.98 ; 396.94	74.76 ; 401.39	75.65 ; 403.17
Min ; Max	55.18 ; 1238.88	40.05 ; 1042.19	36.49 ; 817.91	36.49 ; 1238.88
Visit 12 (week 20)				
N	355	363	365	
Geometric mean (CV)	137.70 (51.1)	124.07 (46.5)	148.42 (56.1)	
Median	132.61	121.04	145.07	
P5 ; P95	65.86 ; 313.28	61.41 ; 248.31	69.42 ; 357.78	
Min ; Max	45.39 ; 754.72	32.93 ; 580.28	40.05 ; 1132.08	
Visit 24 (week 68)				
N	352	355	355	
Geometric mean (CV)	136.84 (57.1)	119.64 (52.8)	147.12 (58.8)	
Median	135.28	118.37	140.62	
P5 ; P95	63.19 ; 316.84	57.85 ; 291.92	65.86 ; 404.06	
Min ; Max	44.50 ; 1307.41	32.04 ; 1610.01	12.46 ; 1067.11	
Triglycerides (mg/dL) - on-treatment				
Visit 24 (week 68)				
N	329	328	320	
Geometric mean (CV)	134.67 (56.8)	118.20 (50.5)	149.85 (58.9)	
Median	129.94	117.48	142.85	
P5 ; P95	63.19 ; 316.84	57.85 ; 288.36	66.31 ; 411.18	
Min ; Max	44.50 ; 1307.41	32.04 ; 517.09	12.46 ; 1067.11	

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:52 - tdescs2jasso.sas/tdesclipits2jasso.txt

27 Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	373	375	382
Total cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	351	362	364
Geometric mean (CV)	0.94 (19.1)	0.93 (16.9)	1.00 (17.0)
Median	0.94	0.93	1.01
P5 ; P95	0.69 ; 1.27	0.71 ; 1.22	0.75 ; 1.32
Min ; Max	0.36 ; 2.14	0.51 ; 1.74	0.47 ; 1.65
Visit 24 (week 68)			
N	348	353	354
Geometric mean (CV)	0.97 (20.3)	0.98 (17.8)	1.00 (19.1)
Median	0.98	0.98	1.01
P5 ; P95	0.68 ; 1.36	0.75 ; 1.32	0.69 ; 1.32
Min ; Max	0.49 ; 1.93	0.59 ; 1.91	0.49 ; 1.93
Total cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	327	319
Geometric mean (CV)	0.97 (20.4)	0.98 (17.4)	1.00 (19.0)
Median	0.98	0.97	1.01
P5 ; P95	0.67 ; 1.36	0.76 ; 1.29	0.69 ; 1.35
Min ; Max	0.49 ; 1.93	0.59 ; 1.91	0.49 ; 1.77
Total cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	351	362	364
Geometric mean (CV)	0.94 (19.1)	0.93 (16.9)	1.00 (17.0)
Median	0.94	0.93	1.01
P5 ; P95	0.69 ; 1.27	0.71 ; 1.22	0.75 ; 1.32
Min ; Max	0.36 ; 2.14	0.51 ; 1.74	0.47 ; 1.65
Visit 24 (week 68)			
N	348	353	354
Geometric mean (CV)	0.97 (20.3)	0.98 (17.8)	1.00 (19.1)
Median	0.98	0.98	1.01
P5 ; P95	0.68 ; 1.36	0.75 ; 1.32	0.69 ; 1.32
Min ; Max	0.49 ; 1.93	0.59 ; 1.91	0.49 ; 1.93
Total cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	327	319
Geometric mean (CV)	0.97 (20.4)	0.98 (17.4)	1.00 (19.0)
Median	0.98	0.97	1.01
P5 ; P95	0.67 ; 1.36	0.76 ; 1.29	0.69 ; 1.35
Min ; Max	0.49 ; 1.93	0.59 ; 1.91	0.49 ; 1.77

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
HDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	350	361	359
Geometric mean (CV)	0.98 (14.3)	0.97 (13.1)	1.01 (15.4)
Median	0.99	0.97	1.01
P5 ; P95	0.78 ; 1.22	0.78 ; 1.19	0.82 ; 1.27
Min ; Max	0.65 ; 1.84	0.65 ; 1.49	0.36 ; 2.03
Visit 24 (week 68)			
N	348	351	351
Geometric mean (CV)	1.06 (15.6)	1.07 (15.5)	1.04 (15.2)
Median	1.05	1.07	1.04
P5 ; P95	0.82 ; 1.35	0.84 ; 1.38	0.85 ; 1.32
Min ; Max	0.71 ; 2.16	0.56 ; 1.69	0.50 ; 1.97
HDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	325	316
Geometric mean (CV)	1.06 (15.5)	1.07 (15.3)	1.03 (14.9)
Median	1.05	1.07	1.03
P5 ; P95	0.82 ; 1.34	0.84 ; 1.38	0.85 ; 1.29
Min ; Max	0.71 ; 2.16	0.65 ; 1.69	0.50 ; 1.97
HDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	350	361	359
Geometric mean (CV)	0.98 (14.3)	0.97 (13.1)	1.01 (15.4)
Median	0.99	0.97	1.01
P5 ; P95	0.78 ; 1.22	0.78 ; 1.19	0.82 ; 1.27
Min ; Max	0.65 ; 1.84	0.65 ; 1.49	0.36 ; 2.03
Visit 24 (week 68)			
N	348	351	351
Geometric mean (CV)	1.06 (15.6)	1.07 (15.5)	1.04 (15.2)
Median	1.05	1.07	1.04
P5 ; P95	0.82 ; 1.35	0.84 ; 1.38	0.85 ; 1.32
Min ; Max	0.71 ; 2.16	0.56 ; 1.69	0.50 ; 1.97
HDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	325	316
Geometric mean (CV)	1.06 (15.5)	1.07 (15.3)	1.03 (14.9)
Median	1.05	1.07	1.03
P5 ; P95	0.82 ; 1.34	0.84 ; 1.38	0.85 ; 1.29
Min ; Max	0.71 ; 2.16	0.65 ; 1.69	0.50 ; 1.97

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:56 - tdescs2jasso.sas/tdesclpr2bits2jasso.txt

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
LDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	350	361	360
Geometric mean (CV)	0.97 (35.9)	0.95 (27.5)	1.01 (29.8)
Median	0.97	0.95	1.03
P5 ; P95	0.58 ; 1.61	0.61 ; 1.49	0.64 ; 1.56
Min ; Max	0.29 ; 29.75	0.38 ; 2.25	0.16 ; 3.06
Visit 24 (week 68)			
N	348	351	351
Geometric mean (CV)	0.99 (38.3)	1.00 (31.4)	1.00 (29.2)
Median	1.00	1.00	1.02
P5 ; P95	0.57 ; 1.63	0.65 ; 1.64	0.61 ; 1.48
Min ; Max	0.36 ; 33.25	0.13 ; 2.98	0.34 ; 2.21
LDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	325	316
Geometric mean (CV)	0.99 (38.8)	1.00 (31.5)	1.00 (29.4)
Median	1.00	1.00	1.03
P5 ; P95	0.57 ; 1.64	0.65 ; 1.68	0.61 ; 1.52
Min ; Max	0.36 ; 33.25	0.13 ; 2.98	0.34 ; 2.21
LDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	350	361	360
Geometric mean (CV)	0.97 (35.9)	0.95 (27.5)	1.01 (29.8)
Median	0.97	0.95	1.03
P5 ; P95	0.58 ; 1.61	0.61 ; 1.49	0.64 ; 1.56
Min ; Max	0.29 ; 29.75	0.38 ; 2.25	0.16 ; 3.06
Visit 24 (week 68)			
N	348	351	351
Geometric mean (CV)	0.99 (38.3)	1.00 (31.4)	1.00 (29.2)
Median	1.00	1.00	1.02
P5 ; P95	0.57 ; 1.63	0.65 ; 1.64	0.61 ; 1.48
Min ; Max	0.36 ; 33.25	0.13 ; 2.98	0.34 ; 2.21
LDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	325	316
Geometric mean (CV)	0.99 (38.8)	1.00 (31.5)	1.00 (29.4)
Median	1.00	1.00	1.03
P5 ; P95	0.57 ; 1.64	0.65 ; 1.68	0.61 ; 1.52
Min ; Max	0.36 ; 33.25	0.13 ; 2.98	0.34 ; 2.21

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
VLDL cholesterol (mmol/L) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	351	362	363
Geometric mean (CV)	0.82 (37.0)	0.82 (33.6)	0.93 (35.9)
Median	0.83	0.82	0.92
P5 ; P95	0.45 ; 1.40	0.48 ; 1.40	0.53 ; 1.67
Min ; Max	0.12 ; 2.56	0.30 ; 2.52	0.30 ; 4.19
Visit 24 (week 68)			
N	348	353	354
Geometric mean (CV)	0.81 (41.6)	0.79 (40.7)	0.92 (40.8)
Median	0.84	0.79	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.47	0.41 ; 1.45	0.52 ; 1.71
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.27 ; 4.06	0.07 ; 3.30
VLDL cholesterol (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	327	319
Geometric mean (CV)	0.80 (41.9)	0.78 (40.0)	0.92 (39.8)
Median	0.83	0.79	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.47	0.41 ; 1.43	0.53 ; 1.71
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.27 ; 4.06	0.07 ; 3.30
VLDL cholesterol (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	351	362	363
Geometric mean (CV)	0.82 (37.0)	0.82 (33.6)	0.93 (35.9)
Median	0.83	0.82	0.92
P5 ; P95	0.45 ; 1.40	0.48 ; 1.40	0.53 ; 1.67
Min ; Max	0.12 ; 2.56	0.30 ; 2.52	0.30 ; 4.19
Visit 24 (week 68)			
N	348	353	354
Geometric mean (CV)	0.81 (41.6)	0.79 (40.7)	0.92 (40.8)
Median	0.84	0.79	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.47	0.41 ; 1.45	0.52 ; 1.71
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.27 ; 4.06	0.07 ; 3.30
VLDL cholesterol (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	327	319
Geometric mean (CV)	0.80 (41.9)	0.78 (40.0)	0.92 (39.8)
Median	0.83	0.79	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.47	0.41 ; 1.43	0.53 ; 1.71
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.27 ; 4.06	0.07 ; 3.30

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:56 - tdescs2jasso.sas/tdesclpr2bits2jasso.txt

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Free fatty acids (mmol/L) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	338	342	349
Geometric mean (CV)	0.83 (56.3)	0.85 (66.9)	0.93 (60.1)
Median	0.85	0.88	0.94
P5 ; P95	0.34 ; 1.88	0.34 ; 2.11	0.37 ; 2.27
Min ; Max	0.09 ; 4.60	0.03 ; 5.82	0.15 ; 11.71
Visit 24 (week 68)			
N	330	336	336
Geometric mean (CV)	0.86 (61.2)	0.85 (67.5)	0.99 (61.5)
Median	0.85	0.85	1.02
P5 ; P95	0.34 ; 2.00	0.27 ; 2.24	0.36 ; 2.31
Min ; Max	0.07 ; 8.70	0.15 ; 10.00	0.14 ; 8.00
Free fatty acids (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	310	311	302
Geometric mean (CV)	0.84 (61.3)	0.84 (67.9)	1.00 (62.2)
Median	0.84	0.85	1.02
P5 ; P95	0.34 ; 1.87	0.27 ; 2.18	0.36 ; 2.35
Min ; Max	0.07 ; 8.70	0.15 ; 10.00	0.15 ; 8.00
Free fatty acids (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	338	342	349
Geometric mean (CV)	0.83 (56.3)	0.85 (66.9)	0.93 (60.1)
Median	0.85	0.88	0.94
P5 ; P95	0.34 ; 1.88	0.34 ; 2.11	0.37 ; 2.27
Min ; Max	0.09 ; 4.60	0.03 ; 5.82	0.15 ; 11.71
Visit 24 (week 68)			
N	330	336	336
Geometric mean (CV)	0.86 (61.2)	0.85 (67.5)	0.99 (61.5)
Median	0.85	0.85	1.02
P5 ; P95	0.34 ; 2.00	0.27 ; 2.24	0.36 ; 2.31
Min ; Max	0.07 ; 8.70	0.15 ; 10.00	0.14 ; 8.00
Free fatty acids (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	310	311	302
Geometric mean (CV)	0.84 (61.3)	0.84 (67.9)	1.00 (62.2)
Median	0.84	0.85	1.02
P5 ; P95	0.34 ; 1.87	0.27 ; 2.18	0.36 ; 2.35
Min ; Max	0.07 ; 8.70	0.15 ; 10.00	0.15 ; 8.00

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:56 - tdescs2jasso.sas/tdesclpr2bits2jasso.txt

Lipids ratio to baseline by week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg	Sema 2.4 mg	Placebo
Triglycerides (mmol/L) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	351	362	364
Geometric mean (CV)	0.81 (40.1)	0.80 (35.5)	0.93 (39.1)
Median	0.83	0.81	0.92
P5 ; P95	0.42 ; 1.41	0.46 ; 1.40	0.52 ; 1.74
Min ; Max	0.10 ; 2.58	0.25 ; 2.52	0.26 ; 4.28
Visit 24 (week 68)			
N	348	353	354
Geometric mean (CV)	0.80 (44.2)	0.78 (42.9)	0.92 (44.9)
Median	0.84	0.78	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.46	0.39 ; 1.45	0.48 ; 1.74
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.20 ; 4.10	0.07 ; 7.15
Triglycerides (mmol/L) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	327	319
Geometric mean (CV)	0.79 (44.5)	0.77 (42.7)	0.93 (44.2)
Median	0.82	0.77	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.44	0.39 ; 1.43	0.52 ; 1.74
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.20 ; 4.10	0.07 ; 7.15
Triglycerides (mg/dL) - in-trial			
Visit 12 (week 20)			
N	351	362	364
Geometric mean (CV)	0.81 (40.1)	0.80 (35.5)	0.93 (39.1)
Median	0.83	0.81	0.92
P5 ; P95	0.42 ; 1.41	0.46 ; 1.40	0.52 ; 1.74
Min ; Max	0.10 ; 2.58	0.25 ; 2.52	0.26 ; 4.28
Visit 24 (week 68)			
N	348	353	354
Geometric mean (CV)	0.80 (44.2)	0.78 (42.9)	0.92 (44.9)
Median	0.84	0.78	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.46	0.39 ; 1.45	0.48 ; 1.74
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.20 ; 4.10	0.07 ; 7.15
Triglycerides (mg/dL) - on-treatment			
Visit 24 (week 68)			
N	326	327	319
Geometric mean (CV)	0.79 (44.5)	0.77 (42.7)	0.93 (44.2)
Median	0.82	0.77	0.92
P5 ; P95	0.39 ; 1.44	0.39 ; 1.43	0.52 ; 1.74
Min ; Max	0.11 ; 2.48	0.20 ; 4.10	0.07 ; 7.15

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein.

Observed data from in-trial period including on-treatment data for end of treatment visit (week 68). A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:56 - tdescs2jasso.sas/tdesclpr2bits2jasso.txt

28 Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Total cholesterol (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	4.30		
Sema 2.4 mg	375	355	4.34		
Placebo	382	355	4.38		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	0.98		
Sema 2.4 mg	375	355	0.99		
Placebo	382	355	0.99		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.99	[0.96;1.02]	0.5719
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.01	[0.98;1.04]	0.4936
Total cholesterol (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	166.00		
Sema 2.4 mg	375	355	167.67		
Placebo	382	355	169.08		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	0.98		
Sema 2.4 mg	375	355	0.99		
Placebo	382	355	0.99		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.99	[0.96;1.02]	0.5719
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.01	[0.98;1.04]	0.4936
HDL cholesterol (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	1.19		
Sema 2.4 mg	375	353	1.21		
Placebo	382	352	1.18		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	1.05		
Sema 2.4 mg	375	353	1.07		
Placebo	382	352	1.04		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			1.02	[1.00;1.05]	0.0394
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.02	[1.00;1.04]	0.0954

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline lipid value as covariate. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:59 - tstatancovas2jasso.sas/tancovalips2jasso.txt

Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
HDL cholesterol (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	45.84		
Sema 2.4 mg	375	353	46.75		
Placebo	382	352	45.62		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	1.05		
Sema 2.4 mg	375	353	1.07		
Placebo	382	352	1.04		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			1.02	[1.00;1.05]	0.0394
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.02	[1.00;1.04]	0.0954
LDL cholesterol (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	2.29		
Sema 2.4 mg	375	353	2.31		
Placebo	382	352	2.30		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	1.00		
Sema 2.4 mg	375	353	1.01		
Placebo	382	352	1.00		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			1.00	[0.96;1.05]	0.8375
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.01	[0.96;1.06]	0.6761
LDL cholesterol (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	88.37		
Sema 2.4 mg	375	353	89.25		
Placebo	382	352	88.81		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	1.00		
Sema 2.4 mg	375	353	1.01		
Placebo	382	352	1.00		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			1.00	[0.96;1.05]	0.8375
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			1.01	[0.96;1.06]	0.6761

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline lipid value as covariate. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

Lipids ratio to baseline at week 68 - supportive secondary analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Triglycerides (mmol/L)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	1.50		
Sema 2.4 mg	375	355	1.40		
Placebo	382	355	1.64		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	0.82		
Sema 2.4 mg	375	355	0.77		
Placebo	382	355	0.90		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.85	[0.80;0.91]	<.0001
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			0.94	[0.88;1.00]	0.0411
Triglycerides (mg/dL)					
ANCOVA - RD-MI					
Mean at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	133.28		
Sema 2.4 mg	375	355	124.98		
Placebo	382	355	146.23		
Ratio to baseline at Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg	373	352	0.82		
Sema 2.4 mg	375	355	0.77		
Placebo	382	355	0.90		
Treatment ratio					
Sema 2.4 mg / Placebo			0.85	[0.80;0.91]	<.0001
Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg			0.94	[0.88;1.00]	0.0411

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, OAD: Oral antidiabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups as factors and baseline lipid value as covariate. The ratio to baseline and the corresponding baseline value were log-transformed prior to analysis. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:59 - tstatancovas2jasso.sas/tancovalips2jasso.txt

29 Subjects receiving antihypertensive, lipid-lowering or antidiabetic medication during trial - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)
Number of subjects	373	375	382
Visit 13 (week 24) N	359	365	368
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 13 (week 24)	258 (71.9)	238 (65.2)	254 (69.0)
Continuing at Visit 13 (week 24)	239 (66.6)	220 (60.3)	241 (65.5)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 13 (week 24)			
Decreased	9 (2.5)	14 (3.8)	11 (3.0)
No change	208 (57.9)	187 (51.2)	212 (57.6)
Increased	22 (6.1)	19 (5.2)	18 (4.9)
Stopped by Visit 13 (week 24)	19 (5.3)	18 (4.9)	13 (3.5)
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 13 (week 24)	208 (57.9)	213 (58.4)	218 (59.2)
Continuing at Visit 13 (week 24)	192 (53.5)	199 (54.5)	209 (56.8)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 13 (week 24)			
Decreased	5 (1.4)	5 (1.4)	2 (0.5)
No change	179 (49.9)	181 (49.6)	192 (52.2)
Increased	8 (2.2)	13 (3.6)	15 (4.1)
Stopped by Visit 13 (week 24)	16 (4.5)	14 (3.8)	9 (2.4)
Received oral antidiabetic medication between Visit 2 (week 0) and Visit 13 (week 24)			
No	15 (4.2)	18 (4.9)	18 (4.9)
Yes	344 (95.8)	346 (94.8)	350 (95.1)
Sulphonylurea	71 (19.8)	87 (23.8)	94 (25.5)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	14 (3.9)	24 (6.6)	8 (2.2)
No change	55 (15.3)	56 (15.3)	72 (19.6)
Increased	2 (0.6)	7 (1.9)	14 (3.8)
Thiazolidinediones	11 (3.1)	15 (4.1)	19 (5.2)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	2 (0.6)	0	0
No change	9 (2.5)	15 (4.1)	17 (4.6)
Increased	0	0	2 (0.5)
SGLT2i	82 (22.8)	80 (21.9)	116 (31.5)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	5 (1.4)	1 (0.3)	0
No change	75 (20.9)	77 (21.1)	90 (24.5)
Increased	2 (0.6)	2 (0.5)	26 (7.1)
Metformin	333 (92.8)	323 (88.5)	328 (89.1)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	19 (5.3)	25 (6.8)	2 (0.5)
No change	310 (86.4)	293 (80.3)	307 (83.4)
Increased	4 (1.1)	5 (1.4)	19 (5.2)
Unknown	4 (1.1)	7 (1.9)	1 (0.3)
Overall change in OAD medication intensity from Visit 2 (week 0) to Visit 13 (week 24)			
Decreased	54 (15.0)	64 (17.5)	16 (4.3)
No change	280 (78.0)	271 (74.2)	282 (76.6)
Increased	9 (2.5)	11 (3.0)	52 (14.1)
Missing	1 (0.3)	0	0
Received insulin between Visit 2 (week 0) and Visit 13 (week 24)			
Yes	1 (0.3)	0	5 (1.4)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period.

Subjects receiving antihypertensive, lipid-lowering or antidiabetic medication during trial - summary - in-trial - full analysis set - STEP 2 population matching to target indication

	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)
Visit 24 (week 68) N	360	364	363
Received antihypertensive medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	270 (75.0)	252 (69.2)	260 (71.6)
Continuing at Visit 24 (week 68)	242 (67.2)	223 (61.3)	239 (65.8)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)			
Decreased	16 (4.4)	36 (9.9)	14 (3.9)
No change	191 (53.1)	160 (44.0)	191 (52.6)
Increased	35 (9.7)	27 (7.4)	34 (9.4)
Stopped by Visit 24 (week 68)	28 (7.8)	29 (8.0)	21 (5.8)
Received lipid-lowering medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)	229 (63.6)	228 (62.6)	230 (63.4)
Continuing at Visit 24 (week 68)	202 (56.1)	201 (55.2)	214 (59.0)
Change from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)			
Decreased	7 (1.9)	8 (2.2)	3 (0.8)
No change	175 (48.6)	177 (48.6)	192 (52.9)
Increased	20 (5.6)	16 (4.4)	19 (5.2)
Stopped by Visit 24 (week 68)	27 (7.5)	27 (7.4)	16 (4.4)
Received oral antidiabetic medication between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)			
No	13 (3.6)	17 (4.7)	17 (4.7)
Yes	344 (95.6)	346 (95.1)	345 (95.0)
Sulphonylurea	71 (19.7)	72 (19.8)	105 (28.9)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	24 (6.7)	16 (4.4)	14 (3.9)
No change	43 (11.9)	49 (13.5)	61 (16.8)
Increased	4 (1.1)	7 (1.9)	30 (8.3)
Thiazolidinediones	9 (2.5)	11 (3.0)	20 (5.5)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	1 (0.3)	0	0
No change	7 (1.9)	11 (3.0)	17 (4.7)
Increased	1 (0.3)	0	3 (0.8)
SGLT2i	78 (21.7)	72 (19.8)	118 (32.5)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	6 (1.7)	4 (1.1)	2 (0.6)
No change	66 (18.3)	67 (18.4)	85 (23.4)
Increased	6 (1.7)	1 (0.3)	31 (8.5)
Metformin	321 (89.2)	312 (85.7)	323 (89.0)
Change from Visit 2 (week 0)			
Decreased	36 (10.0)	44 (12.1)	7 (1.9)
No change	276 (76.7)	258 (70.9)	283 (78.0)
Increased	9 (2.5)	10 (2.7)	33 (9.1)
Unknown	12 (3.3)	21 (5.8)	5 (1.4)
Overall change in OAD medication intensity from Visit 2 (week 0) to Visit 24 (week 68)			
Decreased	88 (24.4)	99 (27.2)	25 (6.9)
No change	239 (66.4)	229 (62.9)	232 (63.9)
Increased	16 (4.4)	18 (4.9)	87 (24.0)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Received insulin between Visit 2 (week 0) and Visit 24 (week 68)			
Yes	1 (0.3)	4 (1.1)	9 (2.5)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on subjects with an observation at the visit.
Observed data from in-trial period.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

5.スクリーニングにおける BMI 別の
合併症（4373 及び 4374 試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Comorbidities at screening by BMI at screening - summary - full analysis set - STEP 1	3
2 Comorbidities at screening by BMI at screening - summary - full analysis set - STEP 2	4

1 Comorbidities at screening by BMI at screening - summary - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	1306	655	1961
Sub-population matching to Japanese target indication	637 (48.8)	299 (45.6)	936 (47.7)
BMI < 35 kg/m ² at screening	217 (16.6)	86 (13.1)	303 (15.5)
Dyslipidaemia + Hypertension	24 (1.8)	10 (1.5)	34 (1.7)
Dyslipidaemia + Other	79 (6.0)	25 (3.8)	104 (5.3)
Hypertension + Other	32 (2.5)	17 (2.6)	49 (2.5)
Dyslipidaemia + Hypertension + Other	82 (6.3)	34 (5.2)	116 (5.9)
BMI ≥ 35 kg/m ² at screening	420 (32.2)	213 (32.5)	633 (32.3)
Dyslipidaemia	37 (2.8)	24 (3.7)	61 (3.1)
Hypertension	67 (5.1)	35 (5.3)	102 (5.2)
Dyslipidaemia + Hypertension	39 (3.0)	18 (2.7)	57 (2.9)
Dyslipidaemia + Other	82 (6.3)	33 (5.0)	115 (5.9)
Hypertension + Other	84 (6.4)	45 (6.9)	129 (6.6)
Dyslipidaemia + Hypertension + Other	111 (8.5)	58 (8.9)	169 (8.6)
Sub-population not matching to Japanese target indication	669 (51.2)	356 (54.4)	1025 (52.3)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index, JASSO: Japan Society for the Study of Obesity, T2D: Type 2 diabetes.

The subjects qualified for the population matching to Japanese target indication must have either T2D, hypertension or dyslipidaemia. The subjects with BMI <35 kg/m² must also have at least two JASSO guideline-defined comorbidities. 'Other' in this summary indicates either of the JASSO guideline-defined comorbidities, which include Impaired glucose tolerance (non-T2D subjects only), Hyper-uricemia/Gout, Coronary artery disease, Cerebral infarction, Non-alcoholic fatty liver disease, Menstrual disorder/infertility, Obstructive sleep apnoea syndrome/obesity hypoventilation syndrome, Locomotory disease and Obesity-related kidney disease.

A subject is classified into only one category in the table.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:50 - tmedcomorbidjassosum.sas/tmedcomorbidjassos1.txt

2 Comorbidities at screening by BMI at screening - summary - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg N (%)	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	403	404	403	1210
Sub-population matching to Japanese target indication	373 (92.6)	375 (92.8)	382 (94.8)	1130 (93.4)
BMI < 35 kg/m ² at screening	199 (49.4)	178 (44.1)	185 (45.9)	562 (46.4)
T2D + Dyslipidaemia	24 (6.0)	18 (4.5)	20 (5.0)	62 (5.1)
T2D + Hypertension	20 (5.0)	16 (4.0)	17 (4.2)	53 (4.4)
T2D + Other	5 (1.2)	11 (2.7)	6 (1.5)	22 (1.8)
T2D + Dyslipidaemia + Hypertension	46 (11.4)	37 (9.2)	47 (11.7)	130 (10.7)
T2D + Dyslipidaemia + Other	19 (4.7)	17 (4.2)	23 (5.7)	59 (4.9)
T2D + Hypertension + Other	11 (2.7)	10 (2.5)	12 (3.0)	33 (2.7)
T2D + Dyslipidaemia + Hypertension + Other	74 (18.4)	69 (17.1)	60 (14.9)	203 (16.8)
BMI >= 35 kg/m ² at screening	174 (43.2)	197 (48.8)	197 (48.9)	568 (46.9)
T2D	14 (3.5)	21 (5.2)	13 (3.2)	48 (4.0)
T2D + Dyslipidaemia	5 (1.2)	8 (2.0)	11 (2.7)	24 (2.0)
T2D + Hypertension	18 (4.5)	21 (5.2)	22 (5.5)	61 (5.0)
T2D + Other	8 (2.0)	11 (2.7)	7 (1.7)	26 (2.1)
T2D + Dyslipidaemia + Hypertension	28 (6.9)	25 (6.2)	19 (4.7)	72 (6.0)
T2D + Dyslipidaemia + Other	13 (3.2)	13 (3.2)	15 (3.7)	41 (3.4)
T2D + Hypertension + Other	20 (5.0)	20 (5.0)	21 (5.2)	61 (5.0)
T2D + Dyslipidaemia + Hypertension + Other	68 (16.9)	78 (19.3)	89 (22.1)	235 (19.4)
Sub-population not matching to Japanese target indication	30 (7.4)	29 (7.2)	21 (5.2)	80 (6.6)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index, JASSO: Japan Society for the Study of Obesity, T2D: Type 2 diabetes.

The subjects qualified for the population matching to Japanese target indication must have either T2D, hypertension or dyslipidaemia. The subjects with BMI <35 kg/m² must also have at least two JASSO guideline-defined comorbidities. 'Other' in this summary indicates either of the JASSO guideline-defined comorbidities, which include Impaired glucose tolerance (non-T2D subjects only), Hyper-uricemia/Gout, Coronary artery disease, Cerebral infarction, Non-alcoholic fatty liver disease, Menstrual disorder/infertility, Obstructive sleep apnoea syndrome/obesity hypoventilation syndrome, Locomotory disease and Obesity-related kidney disease.

A subject is classified into only one category in the table.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

6. ベースライン値に基づくサブグループ別の
HbA1c、血圧及び脂質（4373、4374 及び 4382 試
験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	3
2 Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2.....	6
3 Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6.....	9
4 Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1.....	12
5 Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2.....	18
6 Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6.....	24
7 HbA1c by abnormality in baseline HbA1c - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6.....	30

1 Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Number of subjects	1306			655		
Systolic Blood Pressure (mmHg) in-trial						
Abnormal blood pressure at baseline						
Yes						
N	322	299	299	166	147	147
Mean	142.4	128.7	-13.9	143.7	135.2	-8.5
SD	12.4	14.6	16.0	10.3	14.1	14.5
Median	141.0	129.0	-14.0	143.0	134.0	-10.0
P5	121.0	107.0	-41.0	126.0	113.0	-33.0
P95	164.0	153.0	15.0	162.0	161.0	15.0
Min	110.0	86.0	-71.0	115.0	87.0	-50.0
Max	187.0	186.0	33.0	173.0	179.0	33.0
No						
N	984	911	911	489	427	427
Mean	121.0	116.9	-4.1	121.1	122.3	1.2
SD	10.3	12.7	12.0	10.6	12.1	11.2
Median	121.0	117.0	-4.0	122.0	123.0	0.0
P5	102.0	96.0	-24.0	100.0	102.0	-16.0
P95	137.0	138.0	16.0	137.0	140.0	21.0
Min	81.0	81.0	-45.0	90.0	83.0	-29.0
Max	139.0	164.0	32.0	139.0	163.0	33.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:45:52 - tdescchg.sas/tdescpbps1.txt

Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Systolic Blood Pressure (mmHg) in-trial						
Abnormal blood pressure at baseline						
Total						
N	1306	1210	1210	655	574	574
Mean	126.3	119.8	-6.5	126.8	125.6	-1.3
SD	14.2	14.2	13.8	14.4	13.8	12.8
Median	126.0	120.0	-6.0	127.0	126.0	-1.0
P5	105.0	97.0	-30.0	102.0	103.0	-20.0
P95	151.0	144.0	16.0	152.0	148.0	21.0
Min	81.0	81.0	-71.0	90.0	83.0	-50.0
Max	187.0	186.0	33.0	173.0	179.0	33.0
Diastolic Blood Pressure (mmHg) in-trial						
Abnormal blood pressure at baseline						
Yes						
N	322	299	299	166	147	147
Mean	90.2	83.0	-7.5	90.9	85.9	-5.1
SD	8.1	9.9	9.7	7.4	9.3	8.9
Median	90.0	83.0	-8.0	91.0	86.0	-5.0
P5	75.0	65.0	-23.0	78.0	70.0	-20.0
P95	102.0	99.0	8.0	102.0	102.0	10.0
Min	65.0	42.0	-34.0	66.0	63.0	-25.0
Max	116.0	113.0	23.0	110.0	110.0	19.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Diastolic Blood Pressure (mmHg) in-trial						
Abnormal blood pressure at baseline						
No						
N	984	911	911	489	427	427
Mean	77.1	75.5	-1.6	76.8	77.7	1.1
SD	7.6	9.0	8.9	7.6	8.3	8.4
Median	78.0	76.0	-1.0	78.0	78.0	1.0
P5	64.0	60.0	-16.0	63.0	64.0	-13.0
P95	88.0	90.0	12.0	88.0	91.0	15.0
Min	42.0	45.0	-34.0	52.0	55.0	-26.0
Max	89.0	108.0	30.0	89.0	105.0	26.0
Total						
N	1306	1210	1210	655	574	574
Mean	80.3	77.3	-3.0	80.3	79.8	-0.5
SD	9.6	9.8	9.4	9.7	9.3	9.0
Median	80.0	78.0	-3.0	80.0	80.0	0.0
P5	65.0	61.0	-18.0	64.0	65.0	-16.0
P95	96.0	93.0	12.0	96.0	95.0	14.0
Min	42.0	42.0	-34.0	52.0	55.0	-26.0
Max	116.0	113.0	30.0	110.0	110.0	26.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:45:52 - tdescchg.sas/tdescbpps1.txt

2 Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Number of subjects	403			404			403		
Systolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
Yes									
N	129	123	123	122	117	117	125	117	117
Mean	145.0	135.2	-9.7	143.8	133.6	-10.1	143.3	136.1	-7.1
SD	10.6	17.5	16.5	9.1	15.0	14.4	9.8	14.7	15.4
Median	144.0	134.0	-9.0	143.0	134.0	-10.0	143.0	136.0	-7.0
P5	128.0	112.0	-34.0	129.0	110.0	-35.0	128.0	111.0	-34.0
P95	164.0	160.0	10.0	159.0	159.0	14.0	159.0	164.0	16.0
Min	117.0	100.0	-51.0	120.0	106.0	-50.0	116.0	99.0	-62.0
Max	178.0	241.0	89.0	166.0	171.0	27.0	176.0	176.0	29.0
No									
N	274	256	256	282	270	270	278	259	259
Mean	123.3	123.5	-0.1	124.0	122.7	-1.3	123.8	126.9	3.2
SD	9.6	12.3	12.7	9.4	12.7	12.8	10.1	13.0	13.5
Median	124.0	123.0	0.0	125.0	124.0	-2.0	126.0	127.0	2.0
P5	108.0	103.0	-22.0	107.0	101.0	-22.0	105.0	107.0	-18.0
P95	138.0	142.0	23.0	138.0	143.0	21.0	137.0	150.0	30.0
Min	90.0	96.0	-30.0	97.0	88.0	-31.0	90.0	86.0	-33.0
Max	139.0	160.0	34.0	139.0	159.0	47.0	139.0	169.0	46.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:56 - tdescchg.sas/tdescpbps2.txt

Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Systolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
Total									
N	403	379	379	404	387	387	403	376	376
Mean	130.2	127.3	-3.2	130.0	126.0	-3.9	129.8	129.8	0.0
SD	14.2	15.2	14.7	13.0	14.3	13.9	13.4	14.2	14.9
Median	130.0	126.0	-3.0	130.0	126.0	-4.0	130.0	129.0	0.0
P5	110.0	105.0	-28.0	109.0	102.0	-27.0	108.0	107.0	-23.0
P95	157.0	152.0	20.0	152.0	150.0	20.0	152.0	156.0	25.0
Min	90.0	96.0	-51.0	97.0	88.0	-50.0	90.0	86.0	-62.0
Max	178.0	241.0	89.0	166.0	171.0	47.0	176.0	176.0	46.0
Diastolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
Yes									
N	129	123	123	122	117	117	125	117	117
Mean	86.2	83.2	-2.9	86.9	81.9	-4.8	87.2	82.6	-4.7
SD	7.8	10.3	10.0	8.5	9.5	9.0	8.8	9.9	9.5
Median	88.0	84.0	-3.0	88.5	81.0	-5.0	90.0	82.0	-3.0
P5	73.0	68.0	-18.0	71.0	66.0	-20.0	70.0	66.0	-22.0
P95	97.0	98.0	12.0	98.0	97.0	9.0	99.0	98.0	10.0
Min	60.0	60.0	-22.0	67.0	54.0	-26.0	57.0	62.0	-27.0
Max	104.0	138.0	46.0	105.0	111.0	27.0	113.0	111.0	12.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Diastolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
No									
N	274	256	256	282	270	270	278	259	259
Mean	76.6	77.0	0.4	76.9	76.5	-0.1	76.7	77.5	0.9
SD	7.2	8.4	9.0	7.5	8.3	7.9	7.7	8.6	8.3
Median	78.0	76.0	0.0	78.5	78.0	0.0	78.0	78.0	1.0
P5	63.0	64.0	-14.0	63.0	62.0	-12.0	61.0	62.0	-14.0
P95	87.0	90.0	16.0	87.0	89.0	14.0	88.0	90.0	15.0
Min	55.0	53.0	-25.0	52.0	50.0	-25.0	49.0	48.0	-22.0
Max	89.0	108.0	30.0	89.0	98.0	23.0	89.0	98.0	26.0
Total									
N	403	379	379	404	387	387	403	376	376
Mean	79.7	79.1	-0.7	79.9	78.1	-1.6	80.0	79.1	-0.9
SD	8.7	9.5	9.4	9.1	9.0	8.5	9.4	9.3	9.1
Median	80.0	78.0	-1.0	80.0	79.0	-1.0	80.0	80.0	0.0
P5	64.0	64.0	-16.0	64.0	62.0	-14.0	64.0	64.0	-17.0
P95	93.0	93.0	15.0	95.0	93.0	13.0	94.0	95.0	12.0
Min	55.0	53.0	-25.0	52.0	50.0	-26.0	49.0	48.0	-27.0
Max	104.0	138.0	46.0	105.0	111.0	27.0	113.0	111.0	26.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:45:56 - tdescchg.sas/tdescbpps2.txt

3 Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Number of subjects	101			199			101		
Systolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
Yes									
N	46	45	45	84	83	83	48	47	47
Mean	146.3	133.4	-13.0	145.4	127.8	-17.6	142.7	132.6	-10.1
SD	9.1	13.8	14.3	10.5	13.2	13.1	11.1	13.8	14.2
Median	145.0	133.0	-12.0	144.0	128.0	-17.0	142.5	132.0	-10.0
P5	131.0	112.0	-34.0	129.0	107.0	-40.0	129.0	115.0	-32.0
P95	162.0	157.0	6.0	165.0	153.0	1.0	158.0	149.0	12.0
Min	127.0	92.0	-59.0	118.0	100.0	-55.0	119.0	105.0	-62.0
Max	169.0	163.0	13.0	171.0	167.0	8.0	188.0	179.0	29.0
No									
N	55	53	53	115	110	110	53	53	53
Mean	126.2	115.7	-10.6	124.6	118.9	-5.9	124.6	124.4	-0.3
SD	7.6	11.8	10.9	8.3	11.8	13.6	10.3	13.7	14.2
Median	127.0	116.0	-10.0	125.0	119.5	-4.0	127.0	124.0	-2.0
P5	112.0	98.0	-32.0	110.0	100.0	-29.0	105.0	108.0	-24.0
P95	137.0	132.0	9.0	137.0	138.0	18.0	138.0	146.0	24.0
Min	111.0	93.0	-33.0	103.0	91.0	-37.0	96.0	92.0	-25.0
Max	138.0	149.0	14.0	139.0	149.0	29.0	139.0	157.0	29.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:59 - tdescchg.sas/tdescpbps6.txt

Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Systolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	135.4	123.9	-11.7	133.4	122.7	-10.9	133.2	128.2	-4.9
SD	13.0	15.5	12.6	13.9	13.2	14.6	14.0	14.3	15.0
Median	134.0	124.5	-11.0	132.0	123.0	-11.0	134.0	127.0	-4.5
P5	114.0	98.0	-33.0	112.0	102.0	-35.0	111.0	108.5	-25.5
P95	157.0	151.0	9.0	158.0	144.0	14.0	155.0	148.5	21.0
Min	111.0	92.0	-59.0	103.0	91.0	-55.0	96.0	92.0	-62.0
Max	169.0	163.0	14.0	171.0	167.0	29.0	188.0	179.0	29.0
Diastolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
Yes									
N	46	45	45	84	83	83	48	47	47
Mean	91.8	86.6	-5.0	90.9	82.1	-8.7	95.2	88.6	-6.7
SD	7.3	8.5	8.3	10.5	10.5	8.9	9.0	10.5	8.8
Median	92.0	87.0	-6.0	93.0	81.0	-7.0	94.5	89.0	-7.0
P5	81.0	74.0	-18.0	75.0	66.0	-23.0	79.0	68.0	-24.0
P95	103.0	98.0	12.0	107.0	99.0	5.0	109.0	104.0	6.0
Min	78.0	66.0	-23.0	53.0	57.0	-32.0	74.0	67.0	-30.0
Max	108.0	103.0	17.0	118.0	111.0	12.0	116.0	118.0	12.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

Blood pressures by abnormality in baseline blood pressure - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Diastolic Blood Pressure (mmHg) in-trial									
Abnormal blood pressure at baseline									
No									
N	55	53	53	115	110	110	53	53	53
Mean	79.3	74.8	-4.4	77.8	75.6	-2.3	77.4	78.2	0.8
SD	7.2	9.8	10.6	7.0	10.5	9.8	7.7	9.7	8.6
Median	80.0	75.0	-4.0	78.0	75.5	-2.0	78.0	78.0	2.0
P5	67.0	61.0	-19.0	67.0	57.0	-17.0	64.0	60.0	-13.0
P95	88.0	91.0	6.0	88.0	92.0	14.0	88.0	95.0	13.0
Min	52.0	59.0	-26.0	55.0	53.0	-27.0	60.0	52.0	-18.0
Max	89.0	97.0	45.0	89.0	98.0	21.0	89.0	97.0	19.0
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	85.0	80.2	-4.7	83.3	78.4	-5.0	85.9	83.1	-2.7
SD	9.5	10.9	9.6	10.8	11.0	10.0	12.2	11.3	9.4
Median	85.0	80.0	-5.0	83.0	78.0	-6.0	86.0	83.0	-3.5
P5	71.0	62.0	-19.0	68.0	59.0	-21.0	67.0	67.0	-19.5
P95	101.0	98.0	12.0	102.0	96.0	12.0	106.0	100.0	12.0
Min	52.0	59.0	-26.0	53.0	53.0	-32.0	60.0	52.0	-30.0
Max	108.0	103.0	45.0	118.0	111.0	21.0	116.0	118.0	19.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal blood pressure: either systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:45:59 - tdescchg.sas/tdescbpps6.txt

4 Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Number of subjects	1306			655		
Total Cholesterol (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
Yes						
N	700	648	648	342	295	295
Geometric mean	201.7	192.5	0.95	206.0	201.2	0.98
CV	22.2	21.8	16.3	21.1	21.6	16.7
Median	210.4	194.2	0.96	210.2	203.1	0.99
P5	134.9	132.0	0.73	147.5	137.1	0.75
P95	275.9	271.0	1.23	278.0	276.8	1.25
Min	70.7	94.6	0.54	105.8	94.6	0.44
Max	326.3	336.7	2.30	393.4	330.9	1.62
No						
N	600	547	547	306	265	265
Geometric mean	176.2	172.5	0.98	177.9	182.5	1.02
CV	15.4	17.2	12.6	13.7	16.2	13.7
Median	179.3	172.6	0.97	182.0	183.4	1.02
P5	136.3	130.5	0.80	140.2	135.1	0.83
P95	219.7	223.6	1.19	213.5	230.9	1.27
Min	87.3	86.9	0.66	111.6	122.4	0.55
Max	252.5	268.7	1.72	243.6	334.7	1.64

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:53 - tdescr2b.sas/tdescliplips1.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Total Cholesterol (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
Total						
N	1301	1200	1196	649	566	561
Geometric mean	189.6	183.2	0.96	192.1	192.0	1.00
CV	20.5	20.6	14.8	19.4	19.8	15.5
Median	190.7	183.8	0.96	191.5	192.7	1.01
P5	135.9	131.9	0.76	141.7	135.9	0.78
P95	261.4	258.5	1.21	263.3	265.3	1.26
Min	70.7	86.9	0.54	105.8	94.6	0.44
Max	326.3	336.7	2.30	393.4	334.7	1.64
HDL Cholesterol (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
Yes						
N	700	646	646	342	295	295
Geometric mean	45.0	49.1	1.09	45.2	46.6	1.03
CV	25.9	25.0	16.0	25.2	24.0	15.3
Median	44.0	48.6	1.08	44.4	46.7	1.02
P5	30.7	33.2	0.84	32.4	32.0	0.80
P95	69.5	74.1	1.41	68.3	69.9	1.30
Min	20.8	25.1	0.62	18.5	23.9	0.64
Max	101.2	106.6	2.07	93.8	86.1	1.83

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:53 - tdescr2b.sas/tdescliplips1.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
HDL Cholesterol (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
No						
N	600	546	546	306	263	263
Geometric mean	55.1	56.1	1.01	54.7	54.3	1.00
CV	20.2	20.3	15.1	20.2	21.7	14.2
Median	53.7	55.6	1.02	52.7	53.3	1.00
P5	41.7	40.9	0.80	41.3	38.6	0.81
P95	78.6	78.8	1.26	79.2	78.8	1.25
Min	40.2	31.7	0.48	40.2	31.3	0.64
Max	118.5	108.5	1.59	109.3	101.9	1.67
Total						
N	1300	1197	1192	648	564	558
Geometric mean	49.4	52.2	1.05	49.5	50.1	1.02
CV	25.6	24.0	16.1	25.0	24.1	14.9
Median	49.0	52.5	1.05	49.0	50.2	1.01
P5	32.8	35.5	0.83	33.2	34.4	0.80
P95	74.5	77.2	1.36	73.7	75.7	1.29
Min	20.8	25.1	0.48	18.5	23.9	0.64
Max	118.5	108.5	2.07	109.3	101.9	1.83

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:53 - tdescr2b.sas/tdescliplips1.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
LDL cholesterol (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
Yes						
N	700	646	646	342	295	295
Geometric mean	119.9	115.6	0.96	122.6	121.4	1.00
CV	34.0	32.2	26.6	33.4	32.4	29.0
Median	126.8	118.0	0.96	126.6	124.7	1.00
P5	68.5	67.2	0.64	75.3	72.2	0.65
P95	185.3	186.5	1.40	187.6	187.6	1.51
Min	19.3	34.4	0.34	32.8	18.5	0.13
Max	235.5	226.3	4.62	308.5	238.6	2.97
No						
N	600	546	546	306	263	263
Geometric mean	100.0	98.1	0.98	102.1	106.1	1.03
CV	25.1	26.2	19.8	21.4	26.0	20.6
Median	105.0	100.0	0.98	104.8	107.3	1.04
P5	61.6	61.8	0.74	68.0	69.1	0.73
P95	134.7	142.5	1.34	133.6	151.4	1.41
Min	27.4	35.9	0.45	38.6	45.9	0.43
Max	139.8	178.4	2.60	139.8	266.0	1.91

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:53 - tdescr2b.sas/tdescliplips1.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
LDL cholesterol (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
Total						
N	1300	1197	1192	648	564	558
Geometric mean	110.3	107.3	0.97	112.5	113.7	1.01
CV	31.6	30.8	23.7	29.8	30.5	25.4
Median	113.1	109.3	0.97	113.9	115.6	1.03
P5	64.9	63.3	0.69	71.8	69.5	0.70
P95	174.3	171.8	1.38	175.7	176.4	1.49
Min	19.3	34.4	0.34	32.8	18.5	0.13
Max	235.5	226.3	4.62	308.5	266.0	2.97
Triglycerides (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
Yes						
N	700	648	648	342	295	295
Geometric mean	161.6	116.4	0.72	166.2	142.9	0.86
CV	43.9	50.1	42.0	46.5	48.1	40.9
Median	162.9	113.0	0.72	167.3	142.4	0.87
P5	83.2	57.0	0.36	87.2	70.3	0.46
P95	322.6	263.4	1.35	316.0	312.4	1.69
Min	52.5	38.3	0.23	49.0	54.3	0.20
Max	1300	974.6	3.39	2610	736.0	2.67

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:53 - tdescr2b.sas/tdescliplips1.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Triglycerides (mg/dL) in-trial						
Abnormal lipids at baseline						
No						
N	600	546	546	306	265	265
Geometric mean	94.6	78.9	0.84	95.8	94.9	0.98
CV	28.8	34.0	31.4	27.9	35.4	28.9
Median	98.8	77.4	0.84	98.8	96.1	0.95
P5	56.1	47.2	0.51	58.7	54.3	0.61
P95	142.4	136.2	1.39	141.5	166.4	1.59
Min	38.3	34.7	0.35	40.1	32.0	0.51
Max	149.5	207.4	2.52	149.5	261.7	2.19
Total						
N	1300	1199	1194	649	566	561
Geometric mean	126.2	97.5	0.77	127.9	117.7	0.92
CV	47.4	48.2	38.3	49.0	47.9	36.2
Median	122.8	93.5	0.78	121.9	114.8	0.93
P5	63.2	50.7	0.41	64.1	60.5	0.52
P95	272.3	218.9	1.36	267.9	258.1	1.59
Min	38.3	34.7	0.23	40.1	32.0	0.20
Max	1300	974.6	3.39	2610	736.0	2.67

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:53 - tdescr2b.sas/tdescliplips1.txt

5 Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Number of subjects	403			404			403		
Total Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	275	254	254	253	238	238	272	250	250
Geometric mean	176.7	169.6	0.96	177.2	171.9	0.97	175.7	173.2	0.99
CV	26.9	27.3	21.9	25.0	25.5	18.2	24.7	24.6	19.7
Median	181.9	172.2	0.97	179.5	169.3	0.96	176.8	174.9	0.99
P5	106.2	103.9	0.67	110.8	113.5	0.74	115.1	113.9	0.67
P95	261.4	255.6	1.39	252.9	252.9	1.28	250.6	247.9	1.33
Min	76.8	83.8	0.49	86.5	87.6	0.59	73.7	76.8	0.49
Max	361.0	405.8	1.93	313.9	437.1	1.91	383.0	373.4	1.93
No									
N	124	118	118	149	142	142	130	123	123
Geometric mean	161.6	159.4	0.99	160.4	162.3	1.01	161.1	165.8	1.03
CV	18.9	21.2	15.3	17.4	19.3	17.3	18.9	23.6	16.9
Median	163.1	159.5	1.00	159.8	163.3	1.01	166.2	172.2	1.05
P5	116.2	108.5	0.77	115.4	116.6	0.77	115.8	111.6	0.79
P95	212.7	217.8	1.29	205.8	218.1	1.32	210.0	229.3	1.34
Min	93.4	89.6	0.63	81.1	102.3	0.58	90.0	72.6	0.51
Max	234.7	257.1	1.42	221.2	255.2	1.69	239.0	286.5	1.69

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
06FEB2023:22:15:56 - tdescr2b.sas/tdescliplips2.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Total Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Total									
N	399	376	372	402	382	380	402	374	373
Geometric mean	171.9	166.4	0.97	170.8	167.9	0.99	170.8	170.6	1.00
CV	25.0	25.6	20.1	23.0	23.7	17.9	23.3	24.4	18.9
Median	174.5	167.8	0.98	173.6	166.2	0.98	171.8	172.8	1.01
P5	109.7	108.1	0.68	114.7	116.2	0.75	115.4	112.0	0.69
P95	255.6	250.2	1.36	241.7	243.2	1.32	242.1	243.6	1.34
Min	76.8	83.8	0.49	81.1	87.6	0.58	73.7	72.6	0.49
Max	361.0	405.8	1.93	313.9	437.1	1.91	383.0	373.4	1.93
HDL Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	275	254	254	253	234	234	272	248	248
Geometric mean	39.6	42.7	1.08	41.3	45.2	1.09	40.3	42.6	1.06
CV	23.2	22.3	16.7	22.0	22.9	15.9	21.6	21.0	15.7
Median	39.0	43.2	1.07	40.9	44.8	1.08	39.8	41.7	1.04
P5	26.6	28.6	0.82	29.0	31.3	0.86	29.0	31.3	0.86
P95	56.8	60.2	1.43	59.5	66.8	1.44	63.3	61.4	1.35
Min	20.5	22.4	0.71	20.5	22.0	0.65	22.4	26.3	0.50
Max	81.9	76.4	2.16	74.5	84.9	1.69	74.9	85.7	1.97

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:56 - tdescr2b.sas/tdescliplips2.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
HDL Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
No									
N	124	118	118	149	141	141	130	121	121
Geometric mean	51.3	52.0	1.01	51.2	53.3	1.03	52.3	52.6	1.01
CV	17.8	21.0	13.3	18.6	20.6	14.9	19.0	20.4	13.9
Median	49.6	51.5	1.00	48.6	52.5	1.03	50.0	52.5	1.01
P5	40.9	37.5	0.82	41.3	40.2	0.83	41.3	37.8	0.82
P95	74.1	74.1	1.29	73.0	74.5	1.29	75.3	72.6	1.23
Min	40.2	32.4	0.71	40.2	25.9	0.56	40.2	32.4	0.62
Max	80.3	91.1	1.39	91.1	92.7	1.65	101.9	112.4	1.35
Total									
N	399	376	372	402	377	375	402	370	369
Geometric mean	42.9	45.5	1.06	44.7	48.0	1.07	43.8	45.6	1.04
CV	24.9	23.8	16.0	23.3	23.6	15.7	24.2	23.1	15.3
Median	43.2	45.2	1.05	44.8	47.9	1.07	43.2	45.6	1.04
P5	28.6	30.1	0.82	30.5	32.8	0.84	30.5	32.0	0.85
P95	65.3	68.3	1.38	65.6	70.3	1.39	67.2	67.6	1.32
Min	20.5	22.4	0.71	20.5	22.0	0.56	22.4	26.3	0.50
Max	81.9	91.1	2.16	91.1	92.7	1.69	101.9	112.4	1.97

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:56 - tdescr2b.sas/tdescliplips2.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
LDL cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	275	254	254	253	235	235	272	248	248
Geometric mean	90.6	89.3	0.99	92.5	91.6	0.99	92.4	91.6	1.00
CV	52.2	44.1	42.2	40.2	42.1	32.4	39.8	39.6	30.2
Median	96.5	93.6	1.00	95.0	95.0	0.99	96.1	95.4	1.02
P5	40.5	43.6	0.53	47.9	45.6	0.59	46.7	45.9	0.61
P95	170.7	162.2	1.69	168.0	168.3	1.55	157.5	154.1	1.51
Min	1.5	20.1	0.36	29.3	9.7	0.13	18.9	18.5	0.34
Max	263.3	212.4	33.25	236.7	205.0	2.98	291.9	255.6	2.21
No									
N	124	118	118	149	141	141	130	121	121
Geometric mean	86.0	84.7	0.99	86.1	88.1	1.02	85.3	87.9	1.03
CV	32.5	33.7	25.5	31.5	32.6	28.4	32.9	39.0	25.7
Median	88.8	86.9	1.00	89.2	90.7	1.02	91.9	91.1	1.06
P5	49.4	45.9	0.64	49.8	51.7	0.65	48.3	48.3	0.68
P95	133.2	132.4	1.44	129.3	138.2	1.73	130.9	146.3	1.45
Min	27.4	39.0	0.44	28.2	28.6	0.42	30.9	29.0	0.46
Max	139.0	166.0	1.96	139.0	174.9	2.12	135.5	190.3	2.00

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:56 - tdescr2b.sas/tdescliplips2.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
LDL cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Total									
N	399	376	372	402	378	376	402	370	369
Geometric mean	89.2	87.9	0.99	90.1	89.9	1.00	90.1	90.3	1.01
CV	46.7	41.0	37.5	37.3	39.1	31.0	37.8	39.3	28.8
Median	94.6	92.5	1.00	92.1	92.7	1.00	94.4	93.4	1.03
P5	42.5	44.8	0.55	49.4	45.6	0.64	48.3	45.9	0.61
P95	162.9	159.1	1.61	155.2	156.8	1.61	151.4	150.6	1.51
Min	1.5	20.1	0.36	28.2	9.7	0.13	18.9	18.5	0.34
Max	263.3	212.4	33.25	236.7	205.0	2.98	291.9	255.6	2.21
Triglycerides (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	275	254	254	253	238	238	272	250	250
Geometric mean	205.6	159.3	0.77	197.1	144.3	0.74	194.7	173.3	0.88
CV	51.2	56.0	48.3	47.5	52.4	48.4	48.7	57.1	48.0
Median	202.0	159.3	0.80	187.8	138.0	0.75	186.9	165.1	0.90
P5	98.8	70.3	0.36	89.9	68.5	0.34	92.6	85.4	0.43
P95	484.2	356.9	1.50	445.9	358.7	1.51	427.2	488.6	1.71
Min	55.2	44.5	0.11	63.2	40.1	0.20	36.5	12.5	0.07
Max	1239	1307	2.28	1042	1610	4.10	817.9	1067	7.15

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:56 - tdescr2b.sas/tdescliplips2.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Triglycerides (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
No									
N	124	118	118	149	142	142	130	123	123
Geometric mean	111.2	97.8	0.89	102.9	89.7	0.87	105.0	105.5	1.01
CV	22.3	38.1	33.6	25.9	35.8	32.4	24.9	41.9	35.0
Median	115.3	97.0	0.88	107.7	88.1	0.87	107.2	102.4	1.00
P5	73.0	57.0	0.54	65.9	51.6	0.56	65.9	56.1	0.60
P95	146.0	186.9	1.67	144.2	158.4	1.55	146.9	194.9	1.74
Min	63.2	44.5	0.34	40.1	32.0	0.47	50.7	47.2	0.41
Max	148.6	293.7	2.48	148.6	239.4	2.19	149.5	531.3	3.60
Total									
N	399	376	372	402	382	380	402	374	373
Geometric mean	169.8	136.1	0.81	154.9	120.9	0.79	159.5	147.0	0.92
CV	54.0	56.8	44.5	53.4	53.1	43.8	52.9	58.7	44.5
Median	162.0	132.6	0.84	150.4	118.4	0.79	156.2	138.8	0.93
P5	79.2	61.4	0.39	74.8	58.7	0.40	75.7	65.9	0.50
P95	412.1	316.8	1.51	389.8	291.9	1.52	401.4	404.1	1.74
Min	55.2	44.5	0.11	40.1	32.0	0.20	36.5	12.5	0.07
Max	1239	1307	2.48	1042	1610	4.10	817.9	1067	7.15

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-exploratory/qajp012_20230203_er
 06FEB2023:22:15:56 - tdescr2b.sas/tdescliplips2.txt

6 Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Number of subjects	101			199			101		
Total Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	61	58	58	109	105	105	60	60	60
Geometric mean	218.6	197.4	0.92	212.6	191.3	0.90	220.0	214.9	0.98
CV	18.9	16.3	17.1	18.4	19.4	14.4	17.4	17.7	14.2
Median	226.3	198.6	0.91	216.2	196.1	0.91	228.8	217.2	0.99
P5	162.5	147.9	0.69	152.1	136.3	0.72	158.1	163.1	0.73
P95	272.6	263.3	1.16	274.1	248.6	1.13	279.2	292.1	1.21
Min	114.7	138.6	0.56	117.0	108.1	0.61	142.1	154.8	0.64
Max	354.1	288.0	1.69	302.7	269.1	1.43	301.9	312.4	1.35
No									
N	40	40	40	90	88	88	41	40	40
Geometric mean	181.9	171.5	0.94	180.1	167.3	0.93	180.6	188.4	1.05
CV	15.0	17.2	15.7	12.7	14.8	11.8	9.6	11.8	8.6
Median	183.8	173.2	0.93	180.1	169.5	0.95	183.0	191.5	1.06
P5	144.0	122.0	0.71	149.4	124.7	0.79	151.4	154.4	0.90
P95	230.5	223.9	1.25	216.2	206.9	1.10	200.8	224.9	1.18
Min	139.4	118.5	0.65	118.9	105.8	0.61	141.7	150.2	0.88
Max	235.9	240.9	1.37	234.0	239.0	1.25	220.8	229.3	1.22

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:06 - tdescr2b.sas/tdescliplips6.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Total Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Geometric mean	203.3	186.4	0.93	197.2	180.0	0.91	203.1	203.9	1.00
CV	19.7	18.0	16.5	18.1	18.7	13.3	17.7	16.9	12.7
Median	208.1	188.4	0.92	198.8	179.9	0.92	197.3	203.1	1.02
P5	148.3	137.5	0.70	149.8	130.5	0.72	152.5	158.7	0.80
P95	257.9	242.1	1.22	265.3	244.8	1.13	270.7	279.2	1.19
Min	114.7	118.5	0.56	117.0	105.8	0.61	141.7	150.2	0.64
Max	354.1	288.0	1.69	302.7	269.1	1.43	301.9	312.4	1.35
HDL Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	61	58	58	109	105	105	60	60	60
Geometric mean	45.7	49.7	1.09	47.5	51.7	1.09	45.7	48.1	1.05
CV	21.0	23.7	15.9	24.9	25.6	15.5	22.0	23.7	13.6
Median	46.3	50.4	1.06	46.7	51.4	1.09	44.4	48.1	1.05
P5	34.4	33.6	0.85	32.8	36.7	0.88	34.0	32.2	0.86
P95	62.5	68.7	1.46	73.7	77.6	1.41	64.3	70.1	1.32
Min	27.4	30.5	0.75	29.7	22.4	0.65	28.6	27.4	0.81
Max	71.8	86.5	1.78	88.0	93.4	2.14	67.2	74.5	1.56

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:46:06 - tdescr2b.sas/tdescliplips6.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
HDL Cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
No									
N	40	40	40	90	88	88	41	40	40
Geometric mean	58.0	59.6	1.03	55.2	59.3	1.08	53.4	57.8	1.08
CV	21.1	23.0	18.8	18.8	19.6	11.3	18.6	19.0	9.5
Median	59.1	58.5	1.03	54.2	59.5	1.07	52.1	57.3	1.07
P5	42.3	42.3	0.74	42.1	43.2	0.90	41.7	43.2	0.91
P95	80.3	93.6	1.29	73.7	78.4	1.34	69.9	79.0	1.25
Min	40.9	40.2	0.57	40.5	36.7	0.78	40.5	39.8	0.90
Max	83.4	103.9	1.37	93.1	113.9	1.52	83.0	90.3	1.29
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Geometric mean	50.2	53.5	1.06	50.8	55.0	1.08	48.7	51.7	1.06
CV	24.1	25.1	17.3	23.6	24.0	13.7	22.0	23.7	12.1
Median	49.4	53.9	1.05	50.2	56.4	1.08	47.9	53.3	1.06
P5	34.7	34.7	0.77	34.0	37.1	0.89	35.1	35.3	0.89
P95	74.9	84.6	1.36	73.7	78.4	1.36	67.2	74.5	1.29
Min	27.4	30.5	0.57	29.7	22.4	0.65	28.6	27.4	0.81
Max	83.4	103.9	1.78	93.1	113.9	2.14	83.0	90.3	1.56

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:46:06 - tdescr2b.sas/tdesclilips6.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
LDL cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	61	58	58	109	105	105	60	59	59
Geometric mean	132.4	118.8	0.91	128.0	111.3	0.87	136.8	125.4	0.92
CV	30.1	26.7	27.5	28.6	33.5	25.6	24.2	26.9	24.4
Median	142.1	123.4	0.90	134.7	120.1	0.88	142.7	130.9	0.95
P5	81.1	71.4	0.51	80.3	60.6	0.62	90.9	76.4	0.60
P95	186.1	182.6	1.36	190.7	167.6	1.33	197.9	197.7	1.38
Min	37.8	60.2	0.49	49.4	28.6	0.33	74.1	74.9	0.38
Max	195.4	201.9	2.98	235.5	191.9	1.87	222.0	216.6	1.50
No									
N	40	40	40	90	88	88	41	40	40
Geometric mean	103.5	91.4	0.88	104.0	88.0	0.84	105.9	106.4	1.01
CV	21.9	26.5	21.8	19.2	25.0	20.9	15.4	19.3	13.6
Median	105.0	95.8	0.88	106.9	90.3	0.88	107.7	110.6	1.00
P5	73.6	56.4	0.64	74.1	57.1	0.64	84.6	79.3	0.79
P95	136.7	136.1	1.32	136.7	123.6	1.11	132.0	143.2	1.25
Min	61.0	51.4	0.58	64.1	38.2	0.35	72.2	75.3	0.77
Max	138.6	152.9	1.59	138.2	140.2	1.46	133.2	148.3	1.41

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:46:06 - tdescr2b.sas/tdescliplips6.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
LDL cholesterol (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	99	99
Geometric mean	120.1	106.7	0.90	116.5	100.0	0.86	123.3	117.4	0.95
CV	29.8	29.7	25.2	27.0	32.2	23.5	24.6	25.4	21.1
Median	124.3	109.3	0.90	116.2	100.8	0.88	121.2	114.7	0.99
P5	76.8	67.2	0.63	75.7	57.5	0.62	84.6	77.2	0.63
P95	183.0	178.0	1.36	179.2	162.5	1.23	185.3	176.8	1.31
Min	37.8	51.4	0.49	49.4	28.6	0.33	72.2	74.9	0.38
Max	195.4	201.9	2.98	235.5	191.9	1.87	222.0	216.6	1.50
Triglycerides (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
Yes									
N	61	58	58	109	105	105	60	59	59
Geometric mean	180.5	121.9	0.69	159.9	112.7	0.71	165.6	168.6	1.04
CV	53.5	45.5	51.0	44.8	51.2	48.7	52.8	60.1	44.4
Median	167.3	119.3	0.72	158.4	108.6	0.71	164.2	159.3	1.04
P5	90.8	63.2	0.28	68.5	56.1	0.32	82.3	63.2	0.44
P95	437.0	258.1	1.40	346.2	267.9	1.40	419.2	581.2	1.89
Min	64.1	55.2	0.16	53.4	40.9	0.20	55.2	57.9	0.28
Max	926.5	441.4	1.61	380.9	634.6	3.83	873.1	765.4	2.15

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:46:06 - tdescr2b.sas/tdescliplips6.txt

Lipids by abnormality in baseline lipids - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline	Baseline	Week 68	Ratio to baseline
Triglycerides (mg/dL) in-trial									
Abnormal lipids at baseline									
No									
N	40	40	40	90	88	88	41	40	40
Geometric mean	93.0	87.2	0.94	96.2	88.2	0.91	98.6	105.6	1.08
CV	28.8	47.0	41.1	29.5	34.1	32.1	30.4	44.0	36.2
Median	97.9	75.7	0.91	95.7	88.6	0.89	104.1	114.4	1.07
P5	58.7	55.2	0.53	55.2	54.3	0.56	53.4	51.2	0.64
P95	139.7	174.9	1.60	141.5	160.2	1.63	146.9	205.1	1.89
Min	46.3	48.1	0.49	36.5	38.3	0.36	48.1	47.2	0.49
Max	149.5	572.3	5.19	149.5	210.9	1.96	148.6	283.9	2.66
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	99	99
Geometric mean	138.8	106.4	0.78	127.1	100.8	0.79	134.2	139.6	1.05
CV	57.8	49.4	49.8	47.3	45.9	43.8	52.8	59.9	41.0
Median	131.7	98.8	0.80	126.4	99.7	0.81	127.3	134.4	1.06
P5	65.9	58.7	0.35	65.9	55.2	0.38	60.5	54.3	0.49
P95	405.8	231.4	1.40	283.9	219.8	1.51	332.0	387.2	1.89
Min	46.3	48.1	0.16	36.5	38.3	0.20	48.1	47.2	0.28
Max	926.5	572.3	5.19	380.9	634.6	3.83	873.1	765.4	2.66

N: Number of subjects with an observation at the visit, CV: Coefficient of variation in %, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
 Subject with abnormal lipids: either LDL cholesterol \geq 140 mg/dL, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dL or triglycerides \geq 150 mg/dL at baseline.
 Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
 12MAY2021:09:46:06 - tdescr2b.sas/tdescliplips6.txt

7 HbA1c by abnormality in baseline HbA1c - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
Number of subjects	101			199			101		
HbA1c (%) in-trial									
HbA1c >=7.0% at baseline									
Yes									
N	25	25	25	48	48	48	25	25	25
Mean	8.2	6.1	-2.1	8.4	6.1	-2.2	8.1	8.4	0.3
SD	0.7	0.6	0.7	0.8	1.0	1.1	0.8	1.5	1.4
Median	8.3	6.0	-2.1	8.2	5.9	-2.2	7.9	8.0	0.1
P5	7.3	5.3	-3.1	7.4	5.1	-4.4	7.1	7.0	-1.1
P95	9.5	6.8	-1.3	10.0	9.2	-0.6	9.6	10.5	3.0
Min	7.1	5.3	-3.2	7.0	5.0	-4.5	7.1	6.4	-1.2
Max	9.5	7.9	-0.5	10.3	10.0	1.2	10.1	13.6	5.8
No									
N	76	73	73	151	145	145	76	75	75
Mean	5.8	5.3	-0.5	5.8	5.3	-0.5	5.8	5.7	-0.1
SD	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
Median	5.8	5.3	-0.5	5.8	5.3	-0.6	5.8	5.7	-0.1
P5	5.3	4.9	-0.9	5.3	4.9	-1.0	5.2	5.2	-0.6
P95	6.2	5.7	0.0	6.3	5.6	0.0	6.3	6.2	0.3
Min	5.1	4.8	-1.2	5.1	4.7	-1.3	5.1	4.9	-0.8
Max	6.4	6.1	0.3	6.8	6.3	0.1	6.5	7.0	0.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:49 - tdescchg.sas/tdescbahbas6.txt

HbA1c by abnormality in baseline HbA1c - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline	Baseline	Week 68	Change from baseline
HbA1c (%) in-trial									
HbA1c >=7.0% at baseline									
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	6.4	5.5	-0.9	6.4	5.5	-1.0	6.4	6.3	-0.0
SD	1.1	0.5	0.8	1.2	0.7	1.0	1.1	1.4	0.8
Median	5.9	5.4	-0.6	5.9	5.3	-0.7	5.9	5.8	-0.1
P5	5.3	4.9	-2.8	5.4	4.9	-2.9	5.4	5.3	-0.7
P95	8.7	6.5	-0.1	9.3	6.4	0.0	8.5	9.4	0.6
Min	5.1	4.8	-3.2	5.1	4.7	-4.5	5.1	4.9	-1.2
Max	9.5	7.9	0.3	10.3	10.0	1.2	10.1	13.6	5.8

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:49 - tdescchg.sas/tdeschbahbas6.txt

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.7.3.6 付録

7.ベースラインの被験者背景及び疾患特性に基づくサブグループ別の体重データ
(4373、4374 及び 4382 試験)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

	Page
1 Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	5
2 Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	7
3 Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	9
4 Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	11
5 Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	13
6 Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	15
7 Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	17
8 Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	20
9 Body weight by country - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	23
10 Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	25
11 Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	28
12 Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	31
13 Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	34
14 Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	37
15 Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	40
16 Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	43
17 Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	45
18 Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	47
19 Body weight by glycaemic status - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	49
20 Body weight by glycaemic status - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	51
21 Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	53
22 Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	55
23 Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	57
24 Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	59
25 Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	61
26 Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	63
27 Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	65
28 Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	67
29 Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	69
30 Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1	71
31 Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2	73
32 Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6	75
33 Body weight (%) change from baseline by age - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1	77

34 Body weight (%) change from baseline by age - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	78
35 Body weight (%) change from baseline by age - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	79
36 Body weight (%) change from baseline by sex - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	80
37 Body weight (%) change from baseline by sex - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	81
38 Body weight (%) change from baseline by sex - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	82
39 Body weight (%) change from baseline by region - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	83
40 Body weight (%) change from baseline by region - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	84
41 Body weight (%) change from baseline by country - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	85
42 Body weight (%) change from baseline by baseline body weight - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	86
43 Body weight (%) change from baseline by baseline body weight - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	87
44 Body weight (%) change from baseline by baseline body weight - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	88
45 Body weight (%) change from baseline by baseline BMI - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	89
46 Body weight (%) change from baseline by baseline BMI - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	90
47 Body weight (%) change from baseline by baseline BMI - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	91
48 Body weight (%) change from baseline by baseline eGFR - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	92
49 Body weight (%) change from baseline by baseline eGFR - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	93
50 Body weight (%) change from baseline by baseline eGFR - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	94
51 Body weight (%) change from baseline by glycaemic status - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	95
52 Body weight (%) change from baseline by glycaemic status - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	96

53 Body weight (%) change from baseline by dyslipidaemia at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	97
54 Body weight (%) change from baseline by dyslipidaemia at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	98
55 Body weight (%) change from baseline by dyslipidaemia at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	99
56 Body weight (%) change from baseline by hypertension at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1.....	100
57 Body weight (%) change from baseline by hypertension at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2.....	101
58 Body weight (%) change from baseline by hypertension at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6.....	102

1 Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Age (years)						
<65						
N	1198	1108	1108	607	531	531
Mean	106.0	89.5	-15.6	105.8	102.7	-2.7
SD	22.3	23.0	10.2	21.7	22.3	6.6
Median	102.7	86.1	-15.1	102.1	97.7	-1.8
P5	76.8	58.0	-33.3	78.4	74.3	-15.3
P95	146.3	131.0	0.7	143.5	144.9	6.9
Min	63.4	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4
>=65						
N	108	104	104	48	46	46
Mean	98.9	83.0	-16.0	97.1	93.2	-3.9
SD	18.9	18.9	9.0	16.4	15.1	5.3
Median	98.3	81.9	-15.3	93.7	90.3	-3.2
P5	73.2	55.8	-31.5	77.0	70.7	-12.8
P95	131.7	118.8	-3.3	118.5	116.5	6.8
Min	61.8	48.5	-37.2	71.8	66.9	-14.0
Max	147.8	134.9	6.5	164.5	143.4	6.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:47 - tdesc.sas/tdescbwages1.txt

Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:47 - tdesc.sas/tdescbwages1.txt

2 Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Age (years)									
<65									
N	320	299	299	316	303	303	317	298	298
Mean	99.3	92.9	-6.9	101.7	91.2	-9.9	101.1	97.2	-3.3
SD	21.9	21.3	6.6	22.6	21.1	8.1	21.7	20.9	5.6
Median	95.6	88.1	-5.9	99.1	88.5	-8.8	98.6	94.2	-2.5
P5	69.6	65.7	-19.6	71.3	61.4	-24.3	71.9	67.8	-13.1
P95	141.6	134.9	2.1	144.2	132.2	1.6	140.4	135.1	3.9
Min	59.2	58.0	-34.0	57.1	51.2	-36.6	62.6	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9
>=65									
N	83	81	81	88	85	85	86	78	78
Mean	98.0	90.2	-8.4	93.4	83.9	-9.9	98.6	95.4	-3.2
SD	17.6	18.5	6.7	20.9	19.9	7.9	17.7	17.9	5.3
Median	96.9	88.8	-6.8	89.5	81.8	-9.5	97.2	93.0	-2.3
P5	72.7	63.8	-21.1	65.6	54.7	-26.2	75.0	70.2	-13.2
P95	126.0	123.9	0.4	131.5	116.8	1.3	130.0	127.1	4.6
Min	61.2	47.1	-23.1	54.4	46.1	-30.6	62.4	60.9	-23.7
Max	136.8	137.3	4.5	148.2	142.8	3.7	147.3	137.8	6.8

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:50 - tdesc.sas/tdescswages2.txt

Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:50 - tdesc.sas/tdescbwages2.txt

3 Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Age (years)									
<65									
N	91	88	88	166	161	161	95	94	94
Mean	87.3	79.3	-9.4	89.3	76.9	-13.4	91.1	89.4	-1.9
SD	11.6	13.2	7.4	16.6	17.1	8.6	14.8	15.3	6.1
Median	85.3	79.3	-8.8	86.2	74.7	-13.1	88.5	87.5	-1.0
P5	68.9	56.1	-22.1	68.7	54.3	-28.4	71.9	68.5	-10.3
P95	107.8	98.7	0.8	122.5	108.6	-1.4	125.4	123.0	4.4
Min	65.3	52.5	-25.7	57.5	42.8	-38.4	68.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9
>=65									
N	10	10	10	33	32	32	6	6	6
Mean	75.4	64.4	-15.1	75.2	65.6	-13.1	76.9	75.4	-2.1
SD	9.4	12.6	9.0	9.9	12.5	8.4	13.8	14.1	1.7
Median	74.0	63.3	-15.0	74.9	64.7	-12.4	70.8	69.9	-1.8
P5	64.0	44.2	-30.9	62.7	45.6	-30.7	63.5	60.3	-5.0
P95	94.7	82.2	-2.6	89.6	86.6	-2.9	95.7	94.5	-0.1
Min	64.0	44.2	-30.9	58.9	42.1	-36.0	63.5	60.3	-5.0
Max	94.7	82.2	-2.6	96.4	90.9	-1.5	95.7	94.5	-0.1

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:52 - tdesc.sas/tdescswages6.txt

Body weight by age - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:52 - tdesc.sas/tdescbwages6.txt

4 Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Sex						
Female						
N	955	885	885	498	431	431
Mean	101.9	84.4	-17.0	101.7	98.6	-2.6
SD	20.2	20.9	10.4	19.0	20.0	6.5
Median	98.6	82.0	-16.9	96.9	94.4	-1.7
P5	75.2	56.5	-34.5	76.4	72.3	-14.6
P95	140.2	123.4	0.4	136.0	135.0	6.7
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	179.3	159.4	16.6	184.2	181.2	17.4
Male						
N	351	327	327	157	146	146
Mean	115.0	101.3	-11.7	116.2	111.8	-3.2
SD	24.1	22.8	8.0	25.1	24.5	6.5
Median	112.0	96.5	-11.8	113.2	108.2	-2.7
P5	82.1	70.6	-25.3	84.2	81.0	-14.3
P95	162.6	144.3	0.8	165.9	156.8	6.9
Min	70.5	56.6	-36.9	76.9	70.7	-23.5
Max	245.6	188.9	10.1	211.0	191.0	9.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:45 - tdesc.sas/tdescbwsexsl.txt

Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:45 - tdesc.sas/tdescbwsexsl.txt

5 Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Sex									
Female									
N	203	191	191	223	216	216	190	176	176
Mean	91.9	83.9	-8.8	93.6	83.1	-11.2	95.1	91.8	-3.3
SD	19.3	17.6	7.4	19.9	18.5	8.4	19.9	19.6	5.3
Median	87.6	80.5	-8.1	90.9	80.9	-10.6	93.6	90.6	-3.0
P5	68.1	60.5	-21.0	65.6	56.1	-25.9	67.2	63.7	-12.5
P95	126.0	121.3	2.2	129.9	117.0	1.5	130.0	125.8	4.6
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-27.3
Max	181.0	136.3	7.1	169.6	135.4	5.5	184.6	188.9	8.2
Male									
N	200	189	189	181	172	172	213	200	200
Mean	106.2	100.8	-5.5	107.6	97.7	-8.3	105.4	101.3	-3.2
SD	20.4	20.2	5.2	23.1	21.3	7.1	20.7	19.8	5.8
Median	101.1	96.0	-4.7	102.7	94.3	-7.3	101.8	98.4	-2.1
P5	78.8	74.7	-15.1	76.9	68.8	-20.9	78.9	76.0	-13.4
P95	146.1	141.7	1.0	149.5	142.8	1.7	140.4	137.2	4.0
Min	71.0	67.9	-23.1	71.3	61.1	-28.2	73.2	67.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	182.3	177.5	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:51 - tdesc.sas/tdescbwsexs2.txt

Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:51 - tdesc.sas/tdescbwsexs2.txt

6 Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Sex									
Female									
N	37	37	37	85	85	85	26	26	26
Mean	79.8	69.5	-13.2	79.9	66.8	-16.4	81.6	81.1	-0.8
SD	11.9	13.9	8.8	14.8	14.3	8.9	11.8	13.0	5.1
Median	76.2	67.2	-12.5	76.3	63.7	-15.4	78.9	79.9	-1.4
P5	65.3	50.8	-25.9	62.7	47.3	-31.6	68.1	64.5	-6.0
P95	107.7	96.6	0.8	110.2	94.8	-3.5	103.4	107.0	9.0
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	60.3	-6.7
Max	107.8	96.7	1.4	122.5	110.0	-1.5	114.5	113.8	15.9
Male									
N	64	61	61	114	108	108	75	74	74
Mean	89.7	82.8	-7.9	92.1	81.5	-11.0	93.2	91.2	-2.3
SD	10.3	11.3	6.3	15.9	16.1	7.5	15.0	15.6	6.2
Median	87.1	83.0	-7.5	88.1	78.8	-10.0	89.7	89.2	-1.2
P5	75.8	65.8	-19.0	74.8	61.8	-26.4	73.9	71.1	-14.0
P95	107.9	104.1	0.5	129.3	117.7	0.6	129.5	126.3	4.3
Min	71.8	57.9	-23.8	68.1	55.4	-30.2	70.8	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	8.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:56 - tdesc.sas/tdescbwsexs6.txt

Body weight by sex - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:56 - tdesc.sas/tdescbwsexs6.txt

7 Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Region						
Europe						
N	501	465	465	247	217	217
Mean	109.8	92.0	-16.0	109.9	107.2	-2.9
SD	23.2	23.7	10.1	23.3	23.8	6.6
Median	105.9	87.5	-15.3	106.0	103.9	-1.9
P5	79.6	58.2	-32.4	81.7	77.4	-16.9
P95	152.0	133.6	0.4	154.2	153.1	5.7
Min	67.5	47.3	-44.9	75.0	65.0	-30.1
Max	245.6	177.3	16.6	209.0	191.0	17.4
North America						
N	544	505	505	282	243	243
Mean	106.0	89.4	-16.0	104.8	101.5	-2.5
SD	20.7	22.3	10.4	20.3	20.3	6.7
Median	102.9	86.7	-15.7	102.1	97.7	-1.5
P5	78.8	59.4	-34.0	77.7	73.5	-13.6
P95	142.5	126.8	0.8	140.4	134.5	7.0
Min	67.2	51.5	-43.0	67.4	56.5	-31.4
Max	199.5	188.9	10.5	211.0	188.6	16.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:55 - tdesc.sas/tdescbwregs1.txt

Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
South America						
N	86	81	81	49	45	45
Mean	105.9	90.9	-14.9	103.5	100.6	-3.2
SD	20.7	23.1	9.8	18.2	19.2	5.8
Median	104.5	89.3	-15.2	98.7	92.8	-1.8
P5	78.0	58.5	-32.9	83.0	81.7	-17.3
P95	146.7	137.4	-0.2	143.9	139.8	3.5
Min	70.5	52.1	-38.6	72.4	71.1	-20.1
Max	158.6	152.1	10.1	158.0	156.0	3.9
Asia (excluding East Asia)						
N	82	70	70	35	30	30
Mean	95.7	82.7	-12.1	96.9	92.2	-2.7
SD	17.9	16.7	7.9	18.3	19.3	5.7
Median	92.6	76.6	-12.4	94.1	89.0	-2.6
P5	73.0	62.5	-24.2	71.3	69.7	-12.3
P95	130.0	121.4	0.7	131.0	126.1	8.2
Min	72.0	52.5	-33.9	69.4	68.3	-13.9
Max	140.5	134.0	2.6	133.3	145.8	9.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:55 - tdesc.sas/tdescbwregs1.txt

Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
East Asia						
N	93	91	91	42	42	42
Mean	86.3	73.9	-14.6	88.8	85.7	-3.4
SD	14.7	16.6	9.2	13.0	13.9	6.2
Median	83.9	73.3	-12.8	87.0	82.1	-2.1
P5	65.9	50.6	-31.4	72.1	69.4	-15.2
P95	114.2	98.4	-1.0	110.2	108.6	4.8
Min	61.8	46.4	-40.9	66.3	62.8	-20.7
Max	148.1	143.9	5.1	128.0	137.9	7.7
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:55 - tdesc.sas/tdescbwregs1.txt

8 Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Region									
Europe									
N	121	117	117	108	103	103	126	120	120
Mean	102.8	95.4	-7.4	103.8	91.1	-11.0	103.0	99.1	-3.7
SD	19.2	19.6	6.2	23.6	22.0	9.0	20.0	20.1	5.9
Median	101.6	93.2	-6.4	100.3	86.9	-10.0	100.6	95.9	-3.0
P5	74.8	68.6	-19.5	74.6	62.8	-26.2	71.1	67.6	-13.8
P95	132.0	130.3	0.6	149.4	130.3	1.6	136.7	134.7	5.1
Min	65.0	57.3	-25.6	64.2	48.7	-36.6	62.4	58.3	-27.3
Max	155.5	151.1	3.4	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	8.0
North America									
N	141	134	134	146	137	137	129	113	113
Mean	104.7	96.7	-7.6	106.9	96.1	-10.3	106.5	103.3	-2.5
SD	22.8	22.5	7.1	22.8	21.8	8.1	22.6	21.5	5.7
Median	100.8	93.8	-6.6	103.0	93.8	-9.5	102.1	101.7	-1.9
P5	74.3	67.1	-20.3	76.7	65.1	-25.0	75.4	70.9	-13.6
P95	144.8	137.6	1.7	147.5	138.1	1.7	146.7	141.4	4.2
Min	63.7	59.9	-34.0	59.2	53.1	-30.6	62.6	61.4	-23.7
Max	184.8	187.0	4.5	187.6	162.0	3.5	182.3	177.5	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:58 - tdesc.sas/tdescbwregs2.txt

Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
South America									
N	28	26	26	17	17	17	17	17	17
Mean	94.0	89.2	-7.0	103.9	90.5	-13.1	103.3	98.2	-4.8
SD	18.2	20.5	7.0	17.3	18.5	7.8	17.1	15.7	3.8
Median	92.8	83.6	-6.1	100.3	87.9	-11.0	102.1	97.6	-4.1
P5	69.5	67.7	-17.3	79.8	68.4	-27.5	75.9	72.8	-15.6
P95	125.9	127.3	3.8	135.0	134.1	-0.1	136.5	127.3	0.1
Min	61.2	47.1	-23.0	79.8	68.4	-27.5	75.9	72.8	-15.6
Max	149.4	142.1	7.0	135.0	134.1	-0.1	136.5	127.3	0.1
Asia (excluding East Asia)									
N	57	47	47	79	77	77	66	62	62
Mean	84.4	81.3	-4.6	86.5	81.1	-6.6	91.1	87.6	-3.4
SD	14.5	14.8	6.0	14.7	15.3	6.5	18.6	17.8	5.9
Median	83.6	80.1	-3.1	82.7	78.9	-6.1	86.0	82.5	-2.6
P5	61.9	60.4	-16.2	65.5	57.5	-18.3	71.3	67.3	-10.0
P95	114.2	102.0	2.6	111.1	103.9	3.3	129.5	127.4	3.5
Min	59.2	58.0	-25.3	57.1	52.9	-24.4	66.5	63.2	-31.4
Max	125.5	123.5	7.1	132.0	134.0	5.4	162.4	150.0	6.8

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:58 - tdesc.sas/tdescbwregs2.txt

Body weight by region - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
East Asia									
N	36	36	36	42	42	42	47	47	47
Mean	91.6	85.7	-6.3	86.3	77.6	-10.4	89.9	87.2	-2.9
SD	19.4	19.1	6.4	16.8	17.8	7.0	16.2	15.6	3.5
Median	87.5	80.2	-5.7	86.3	77.9	-8.7	87.8	86.1	-1.9
P5	68.2	64.3	-20.6	62.1	54.7	-22.5	67.2	63.7	-9.5
P95	117.5	112.6	2.7	114.4	106.2	-0.5	118.3	115.1	1.8
Min	68.2	63.8	-21.3	54.4	46.1	-24.8	64.1	62.3	-10.3
Max	177.2	170.6	9.0	129.7	124.2	3.6	136.9	124.6	4.1
Africa									
N	20	20	20	12	12	12	18	17	17
Mean	97.8	87.0	-11.0	109.8	97.5	-10.9	100.8	95.8	-4.6
SD	19.1	17.8	4.6	17.9	14.9	5.6	17.0	16.3	5.9
Median	96.5	84.3	-11.6	109.0	101.3	-12.0	100.3	99.0	-2.0
P5	73.4	65.5	-18.9	73.9	67.7	-17.9	76.8	69.5	-17.5
P95	138.4	126.7	-3.4	130.7	117.2	0.9	139.9	125.6	5.5
Min	71.4	65.1	-21.1	73.9	67.7	-17.9	76.8	69.5	-17.5
Max	152.0	139.7	-2.9	130.7	117.2	0.9	139.9	125.6	5.5
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

9 Body weight by country - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Country									
Japan									
N	92	89	89	179	175	175	89	88	88
Mean	85.1	76.6	-10.3	85.8	74.1	-13.4	90.1	88.3	-2.1
SD	11.5	13.5	7.9	15.9	16.2	8.4	14.2	14.8	5.9
Median	84.5	78.2	-9.3	83.5	72.6	-13.1	88.5	87.5	-1.1
P5	68.2	53.8	-25.3	65.7	52.5	-28.4	70.8	67.4	-10.3
P95	107.7	96.7	0.8	118.6	103.4	-1.4	114.5	120.4	4.3
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	106.9	14.5	145.0	132.3	4.1	147.7	144.5	9.0
South Korea									
N	9	9	9	20	18	18	12	12	12
Mean	96.0	89.5	-6.8	96.9	84.3	-13.1	91.0	90.3	-0.6
SD	12.0	12.7	4.9	19.1	21.6	9.9	21.2	20.7	6.0
Median	97.8	86.5	-8.5	90.7	78.9	-9.3	82.7	85.4	-2.0
P5	74.0	73.1	-13.2	78.0	59.8	-37.6	71.7	67.4	-6.7
P95	108.0	108.5	0.5	141.6	138.5	-1.5	131.8	127.5	15.9
Min	74.0	73.1	-13.2	76.2	59.8	-37.6	71.7	67.4	-6.7
Max	108.0	108.5	0.5	148.3	138.5	-1.5	131.8	127.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:00 - tdesc.sas/tdescbwcounts6.txt

Body weight by country - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:00 - tdesc.sas/tdescbwcounts6.txt

10 Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Body weight (kg)						
<90						
N	339	318	318	162	148	148
Mean	81.5	67.8	-16.7	82.5	80.4	-2.5
SD	5.9	9.8	10.1	5.5	7.1	5.7
Median	82.1	67.8	-17.1	83.5	81.7	-1.9
P5	70.5	52.4	-33.3	71.8	68.3	-12.9
P95	89.3	85.0	2.0	89.0	90.0	6.0
Min	61.8	46.4	-40.9	66.3	56.5	-22.0
Max	90.0	96.1	10.5	90.0	96.4	16.5
90-<100						
N	267	260	260	151	130	130
Mean	95.3	79.0	-17.1	94.5	91.1	-3.4
SD	2.8	10.9	11.2	2.7	6.0	6.1
Median	95.4	80.7	-15.9	94.3	91.0	-2.5
P5	90.7	60.1	-36.6	90.6	81.4	-15.2
P95	99.3	97.5	0.3	99.2	100.6	4.7
Min	90.0	55.2	-42.8	90.0	65.0	-30.1
Max	99.9	103.0	6.9	100.0	102.6	8.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:59 - tdesc.sas/tdescbwbbs1.txt

Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
100-<115						
N	331	299	299	163	148	148
Mean	107.0	90.1	-15.9	107.6	105.4	-2.1
SD	4.1	10.8	9.7	4.4	8.3	6.6
Median	106.8	90.2	-15.7	107.6	105.2	-1.5
P5	100.7	71.3	-32.4	100.7	92.8	-14.0
P95	113.8	107.8	-0.4	114.4	119.9	8.4
Min	100.0	56.2	-44.9	100.0	78.2	-23.5
Max	114.9	121.5	16.6	114.9	125.9	13.8
>=115						
N	369	335	335	179	151	151
Mean	133.2	115.8	-13.1	132.6	128.9	-3.1
SD	17.4	19.0	9.0	18.0	20.0	7.3
Median	128.5	114.3	-12.4	128.0	124.7	-1.6
P5	115.8	85.4	-29.9	116.0	104.7	-17.9
P95	168.7	150.5	0.8	171.1	174.1	7.1
Min	115.0	73.3	-39.1	115.0	83.4	-31.4
Max	245.6	188.9	10.1	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:59 - tdesc.sas/tdescbwbbs1.txt

Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:59 - tdesc.sas/tdescbwbbs1.txt

11 Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Body weight (kg)									
<90									
N	151	140	140	148	142	142	141	133	133
Mean	79.1	74.3	-6.6	78.5	70.6	-10.0	80.1	77.6	-3.0
SD	7.2	7.9	6.3	7.9	9.1	7.9	6.9	7.5	4.0
Median	80.7	75.3	-6.3	80.0	72.7	-9.8	81.7	79.1	-2.5
P5	65.0	60.3	-19.8	64.2	54.7	-24.4	66.5	63.2	-10.0
P95	88.6	86.6	2.1	89.0	84.1	1.3	89.0	88.2	3.6
Min	59.2	47.1	-25.3	54.4	46.1	-30.6	62.4	58.3	-15.9
Max	89.7	89.0	9.0	89.9	87.7	5.4	89.8	93.3	8.0
90-<100									
N	85	80	80	77	76	76	78	73	73
Mean	95.1	88.0	-7.7	95.1	86.7	-8.9	95.3	93.4	-2.0
SD	2.7	7.1	6.7	3.1	8.2	7.9	3.0	6.4	6.0
Median	95.4	88.3	-6.3	95.4	88.4	-7.5	95.1	92.9	-1.5
P5	90.5	76.4	-19.6	90.8	69.2	-25.4	90.4	85.5	-12.8
P95	99.2	98.8	1.7	99.6	99.0	1.5	99.7	102.3	6.8
Min	90.2	72.6	-21.3	90.3	62.7	-31.0	90.0	72.9	-24.1
Max	99.9	102.2	4.4	99.9	101.4	5.5	99.9	119.8	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:05 - tdesc.sas/tdescwbbws2.txt

Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
100-<115									
N	81	76	76	91	87	87	94	89	89
Mean	106.8	97.2	-9.1	106.7	95.4	-10.6	106.6	103.4	-3.1
SD	4.2	8.8	7.5	4.3	10.2	8.7	4.4	6.5	4.7
Median	106.9	97.4	-7.7	106.2	97.1	-9.3	106.4	103.0	-2.2
P5	100.5	81.1	-23.1	100.2	79.4	-25.6	100.5	91.6	-13.1
P95	112.7	108.9	0.8	114.4	112.3	2.0	113.3	114.5	4.1
Min	100.1	70.3	-34.0	100.0	66.4	-36.6	100.0	90.9	-14.6
Max	114.6	113.9	2.6	114.9	116.2	5.1	114.9	116.2	7.3
>=115									
N	86	84	84	88	83	83	90	81	81
Mean	130.5	122.1	-6.0	132.9	118.6	-10.1	130.9	124.3	-4.9
SD	14.4	16.0	5.8	16.3	16.0	7.6	14.9	17.6	7.5
Median	126.0	119.8	-5.0	129.7	116.5	-9.6	125.5	124.6	-3.0
P5	116.0	101.5	-16.2	116.2	95.1	-22.5	115.4	99.0	-20.6
P95	155.5	147.3	1.0	164.1	148.4	1.5	170.8	150.0	2.8
Min	115.1	87.8	-25.0	115.0	90.2	-28.2	115.1	84.5	-31.4
Max	184.8	187.0	7.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	7.8

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:05 - tdesc.sas/tdescwbbws2.txt

Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:05 - tdesc.sas/tdescbwbbs2.txt

12 Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Body weight (kg)									
<80									
N	32	32	32	73	72	72	24	24	24
Mean	72.9	63.4	-13.3	72.1	61.3	-15.0	74.3	72.4	-2.6
SD	4.1	9.2	9.8	5.7	8.5	8.6	4.3	7.0	6.6
Median	73.7	62.8	-13.5	72.7	62.1	-15.2	75.5	72.9	-3.0
P5	65.3	50.8	-25.9	62.7	45.6	-30.7	68.1	60.3	-8.0
P95	78.0	77.3	1.4	79.5	75.1	-1.7	79.2	81.1	3.6
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-23.5
Max	79.6	87.8	14.5	79.9	80.6	1.7	79.9	89.6	15.9
80-<90									
N	37	34	34	63	62	62	36	35	35
Mean	85.2	78.2	-8.1	85.1	74.6	-12.4	85.5	85.3	-0.3
SD	2.6	6.2	6.5	3.0	7.5	8.4	3.1	4.6	4.4
Median	84.9	79.0	-5.9	85.2	75.1	-10.7	86.0	85.1	0.0
P5	80.9	66.7	-19.5	80.5	60.8	-28.4	80.3	77.0	-5.2
P95	89.6	85.8	1.5	89.5	84.8	-1.5	89.8	92.2	4.4
Min	80.8	65.3	-25.3	80.1	57.6	-31.6	80.1	71.1	-18.7
Max	89.9	86.4	1.7	89.9	90.0	1.2	89.9	92.5	9.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:10 - tdesc.sas/tdescwbbws6.txt

Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
90-<100									
N	17	17	17	28	27	27	23	23	23
Mean	95.0	86.5	-8.9	94.8	82.2	-13.3	94.5	91.7	-3.0
SD	2.5	5.0	5.8	3.1	9.8	9.6	3.1	5.7	4.8
Median	94.7	86.5	-8.5	94.9	82.3	-12.6	93.9	92.5	-2.2
P5	91.7	78.2	-19.0	90.0	68.1	-28.2	90.4	84.1	-10.3
P95	99.7	94.0	0.8	99.3	96.6	-1.4	99.7	99.7	3.6
Min	91.7	78.2	-19.0	90.0	59.8	-37.6	90.1	77.5	-14.0
Max	99.7	94.0	0.8	99.5	102.4	4.1	99.7	104.3	4.6
>=100									
N	15	15	15	35	32	32	18	18	18
Mean	106.2	97.6	-8.1	114.8	100.9	-11.9	115.6	112.6	-2.5
SD	4.2	6.5	5.4	12.7	15.9	7.7	13.0	15.4	8.4
Median	106.7	96.7	-9.1	110.7	98.6	-12.1	111.7	110.5	-1.2
P5	100.0	84.0	-22.1	100.6	74.0	-26.1	101.0	74.9	-33.5
P95	117.6	108.5	0.5	145.0	132.3	-0.8	147.7	144.5	8.6
Min	100.0	84.0	-22.1	100.1	72.8	-27.8	101.0	74.9	-33.5
Max	117.6	108.5	0.5	148.3	138.5	1.0	147.7	144.5	8.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:10 - tdesc.sas/tdescbwbbs6.txt

Body weight by baseline body weight - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:10 - tdesc.sas/tdescbwbbs6.txt

13 Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
BMI (kg/m ²)						
<30						
N	81	78	78	36	33	33
Mean	79.2	67.4	-15.1	81.9	79.7	-3.2
SD	9.1	12.2	10.3	7.9	9.4	6.8
Median	78.4	68.2	-15.5	81.3	80.7	-2.9
P5	65.9	50.1	-30.7	67.4	62.8	-13.6
P95	95.1	87.2	2.5	96.6	94.1	8.2
Min	61.8	48.5	-35.0	66.3	56.5	-22.0
Max	105.3	92.0	6.5	97.0	96.4	16.5
30-<35						
N	436	413	413	207	192	192
Mean	90.9	75.8	-16.8	90.5	88.2	-2.6
SD	11.0	14.0	10.1	10.4	11.3	6.0
Median	89.7	73.5	-16.3	89.7	87.3	-1.7
P5	75.2	56.8	-34.3	75.0	69.8	-13.8
P95	110.2	99.1	-0.1	109.2	109.9	6.0
Min	67.2	46.4	-40.9	68.0	62.1	-30.1
Max	132.6	123.8	8.9	128.8	119.1	10.7

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:13 - tdesc.sas/tdescbwbmis1.txt

Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
35-<40						
N	406	375	375	208	181	181
Mean	105.0	88.9	-15.3	103.4	100.2	-3.2
SD	12.8	16.3	10.5	12.8	13.5	6.6
Median	104.7	88.1	-14.4	102.3	98.4	-2.3
P5	85.9	64.0	-33.3	83.5	81.0	-15.7
P95	127.2	118.8	0.7	124.6	125.3	6.9
Min	75.6	51.1	-42.8	72.4	68.3	-22.6
Max	164.8	146.0	16.6	141.5	137.9	13.8
>=40						
N	383	346	346	204	171	171
Mean	127.9	109.7	-14.6	125.9	123.4	-2.4
SD	21.1	22.7	9.4	21.3	22.4	6.8
Median	125.2	109.2	-14.0	121.6	120.2	-1.3
P5	100.2	76.2	-31.9	98.0	92.4	-16.2
P95	168.6	150.3	-0.2	165.9	173.6	7.3
Min	91.1	56.2	-44.9	86.5	83.4	-31.4
Max	245.6	188.9	6.7	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:13 - tdesc.sas/tdescbwbmis1.txt

Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:13 - tdesc.sas/tdescbwbmis1.txt

14 Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
BMI (kg/m ²)									
<30									
N	66	59	59	68	68	68	77	71	71
Mean	78.0	74.6	-5.0	77.7	69.9	-10.1	81.1	78.1	-3.0
SD	10.0	10.2	6.0	10.8	11.5	7.6	10.4	10.7	4.1
Median	76.9	75.5	-4.3	76.8	68.6	-9.8	81.7	77.7	-2.5
P5	61.9	58.4	-16.1	59.4	52.9	-23.2	64.3	62.3	-12.1
P95	96.2	94.5	3.3	98.0	89.5	1.3	99.8	99.5	3.5
Min	59.2	47.1	-23.0	54.4	46.1	-27.6	62.4	58.3	-14.0
Max	100.2	98.6	9.0	100.9	94.2	3.7	106.5	104.0	6.8
30-<35									
N	163	153	153	140	131	131	135	129	129
Mean	90.5	84.1	-7.3	90.2	82.4	-8.7	92.5	90.4	-2.5
SD	11.6	12.3	6.2	13.1	14.7	8.0	12.6	12.7	5.6
Median	90.2	82.6	-6.6	88.9	80.8	-7.1	91.7	90.7	-2.0
P5	72.1	64.3	-20.0	70.5	61.4	-24.4	74.4	69.5	-11.8
P95	110.6	106.3	1.7	112.7	110.2	2.0	114.6	110.9	5.4
Min	63.2	57.3	-23.2	66.0	48.7	-27.9	70.2	63.2	-24.1
Max	121.6	120.7	4.2	129.7	128.0	5.4	136.5	125.3	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:18 - tdesc.sas/tdescwbmis2.txt

Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
35-<40									
N	100	96	96	103	100	100	97	89	89
Mean	106.6	98.1	-8.2	103.4	93.0	-10.0	104.2	100.5	-3.3
SD	14.5	16.6	7.5	12.7	14.4	7.9	14.0	15.2	5.9
Median	108.1	96.6	-5.9	103.3	91.5	-9.0	103.5	99.4	-2.6
P5	82.2	70.8	-25.0	81.9	70.6	-24.5	82.4	77.0	-13.9
P95	129.5	126.6	1.0	122.3	117.9	0.8	126.0	130.6	5.4
Min	77.9	60.5	-34.0	76.3	62.7	-36.6	74.4	69.1	-31.4
Max	144.3	145.8	4.4	140.8	142.8	5.5	139.4	137.5	7.8
>=40									
N	74	72	72	93	89	89	94	87	87
Mean	126.3	116.7	-7.2	126.6	111.3	-11.4	124.2	117.9	-4.5
SD	19.7	21.6	6.5	21.2	20.7	8.2	19.9	20.0	5.9
Median	124.9	116.5	-6.2	125.4	110.2	-11.0	121.2	114.5	-3.6
P5	99.8	83.4	-19.5	97.2	79.7	-25.6	97.1	91.0	-18.9
P95	160.2	151.1	2.1	164.1	148.4	1.7	170.8	150.0	1.8
Min	88.5	78.6	-23.1	84.2	58.4	-30.6	86.6	86.2	-27.3
Max	184.8	187.0	7.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	3.7

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:18 - tdesc.sas/tdescbwbmis2.txt

Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:18 - tdesc.sas/tdescbwbmis2.txt

15 Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
BMI (kg/m ²)									
<30									
N	46	44	44	86	84	84	38	37	37
Mean	78.2	69.0	-11.8	77.0	67.0	-13.1	80.3	79.5	-1.0
SD	7.8	12.2	9.4	8.6	11.3	8.7	7.0	8.9	5.5
Median	77.5	67.6	-11.3	78.3	66.0	-12.5	80.8	80.7	-0.5
P5	67.3	52.5	-25.7	62.9	47.3	-28.8	68.1	60.3	-8.0
P95	86.7	86.5	1.5	89.5	84.8	-1.5	90.9	91.4	4.3
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-23.5
Max	97.8	89.1	14.5	95.3	90.0	1.7	95.4	93.2	15.9
30-<35									
N	36	35	35	75	73	73	44	44	44
Mean	89.2	82.5	-7.5	86.3	74.1	-13.9	90.5	88.2	-2.5
SD	9.6	10.4	5.9	10.3	12.2	8.4	10.1	10.9	4.9
Median	89.4	82.4	-7.0	86.7	72.9	-13.7	90.3	88.9	-1.3
P5	73.5	67.2	-19.0	69.0	53.4	-28.4	71.9	68.9	-10.3
P95	106.7	98.4	0.5	102.5	96.6	-1.6	108.3	106.6	3.5
Min	71.8	66.1	-25.3	62.7	48.1	-32.0	68.4	64.5	-18.7
Max	108.0	108.5	0.8	109.5	102.4	4.1	112.4	109.2	4.6

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:23 - tdesc.sas/tdescwbmis6.txt

Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
35-<40									
N	17	17	17	21	20	20	12	12	12
Mean	98.3	89.2	-9.3	102.5	87.7	-14.3	101.0	98.6	-2.0
SD	9.7	10.8	4.6	12.5	15.6	9.6	13.6	15.4	10.9
Median	97.6	89.3	-9.1	106.0	85.6	-14.5	96.9	93.9	-1.3
P5	82.8	67.2	-18.8	83.9	60.3	-33.2	84.9	74.9	-33.5
P95	117.6	106.9	-1.5	119.1	113.2	-1.5	131.8	127.5	9.0
Min	82.8	67.2	-18.8	83.5	59.8	-37.6	84.9	74.9	-33.5
Max	117.6	106.9	-1.5	126.1	117.7	-0.8	131.8	127.5	9.0
>=40									
N	2	2	2	17	16	16	7	7	7
Mean	107.8	90.3	-16.2	120.8	106.2	-11.4	124.0	121.5	-2.1
SD	0.1	8.9	8.3	14.9	18.4	7.3	15.5	15.9	2.5
Median	107.8	90.3	-16.2	119.5	105.0	-10.7	125.4	123.0	-2.2
P5	107.7	84.0	-22.1	100.8	72.8	-27.8	98.2	92.7	-5.6
P95	107.8	96.6	-10.3	148.3	138.5	1.0	147.7	144.5	2.3
Min	107.7	84.0	-22.1	100.8	72.8	-27.8	98.2	92.7	-5.6
Max	107.8	96.6	-10.3	148.3	138.5	1.0	147.7	144.5	2.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:23 - tdesc.sas/tdescbwbmis6.txt

Body weight by baseline BMI - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:23 - tdesc.sas/tdescbwbmis6.txt

16 Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m ²)						
Normal (>=90)						
N	887	821	821	445	393	393
Mean	106.5	90.4	-15.2	105.8	102.7	-2.6
SD	22.9	23.9	10.3	22.0	22.8	6.5
Median	103.2	86.5	-14.6	102.1	97.8	-1.8
P5	76.0	58.0	-33.3	77.7	73.6	-15.2
P95	147.5	134.9	0.8	143.5	147.8	6.9
Min	63.4	46.4	-44.9	66.3	62.1	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	209.0	191.0	17.4
Mild RI (60-<90)						
N	401	373	373	200	175	175
Mean	103.1	86.0	-16.5	103.5	100.0	-3.1
SD	20.3	19.8	9.5	20.0	19.5	6.4
Median	99.2	84.2	-16.0	100.0	96.4	-2.5
P5	76.2	57.0	-32.8	78.4	74.7	-13.8
P95	139.2	124.1	-0.9	141.5	133.9	6.8
Min	61.8	48.5	-42.8	67.4	56.5	-23.5
Max	199.0	177.3	8.9	211.0	188.6	16.5

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:03 - tdesc.sas/tdescbwgfrs1.txt

Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Moderate RI (30-<60)						
N	18	18	18	10	9	9
Mean	103.2	86.2	-16.6	111.9	107.3	-4.7
SD	15.7	16.7	9.6	26.4	27.9	6.9
Median	104.2	82.2	-16.3	106.6	100.9	-3.9
P5	78.9	55.8	-30.7	80.1	74.9	-18.1
P95	143.6	115.8	1.0	160.3	159.3	6.9
Min	78.9	55.8	-30.7	80.1	74.9	-18.1
Max	143.6	115.8	1.0	160.3	159.3	6.9
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:03 - tdesc.sas/tdescbwgfrs1.txt

17 Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m ²)									
Normal (>=90)									
N	265	249	249	271	259	259	259	245	245
Mean	98.6	92.4	-6.6	100.3	90.4	-9.3	99.6	96.0	-3.3
SD	22.3	21.7	6.5	23.5	21.4	8.1	21.1	20.6	5.6
Median	95.5	88.0	-5.9	97.4	87.0	-8.1	97.2	92.9	-2.6
P5	68.8	64.8	-19.5	69.7	60.9	-23.7	71.2	68.4	-12.1
P95	137.4	132.9	2.1	142.2	132.2	1.7	140.4	133.2	3.9
Min	59.2	47.1	-34.0	57.1	52.9	-36.6	64.1	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9
Mild RI (60-<90)									
N	121	115	115	114	113	113	120	110	110
Mean	99.7	91.9	-8.3	97.4	86.7	-11.2	101.7	98.0	-3.0
SD	18.2	18.5	6.5	19.5	19.6	7.5	20.0	19.9	5.2
Median	96.6	89.0	-7.1	96.5	85.8	-10.3	99.3	95.6	-2.4
P5	74.2	67.6	-21.0	66.5	56.0	-25.0	75.2	70.2	-13.6
P95	131.2	126.6	0.3	135.0	123.3	1.2	136.9	135.0	5.4
Min	62.3	57.3	-25.0	54.4	46.1	-31.0	62.4	60.9	-19.5
Max	153.2	147.3	7.1	164.1	142.8	3.7	182.3	161.9	8.2

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Moderate RI (30-<60) or Severe RI (15-<30)									
N	17	16	16	19	16	16	24	21	21
Mean	100.9	93.9	-8.6	109.0	97.3	-10.7	105.0	99.8	-3.6
SD	21.8	21.7	8.1	22.6	23.7	9.8	23.6	18.3	6.7
Median	97.9	92.7	-6.0	104.5	97.6	-9.6	101.6	101.7	-2.1
P5	72.7	60.5	-25.3	76.3	66.5	-27.5	75.9	78.4	-18.9
P95	149.4	142.1	4.4	149.4	149.4	2.2	133.8	131.9	3.1
Min	72.7	60.5	-25.3	76.3	66.5	-27.5	68.6	63.7	-23.7
Max	149.4	142.1	4.4	149.4	149.4	2.2	170.8	132.4	5.4
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:06 - tdesc.sas/tdescbwgfrs2.txt

18 Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Renal function, eGFR (mL/min/1.73m ²)									
Normal (>=90)									
N	74	72	72	140	137	137	78	77	77
Mean	86.6	78.5	-9.4	88.7	76.5	-13.5	90.7	88.8	-2.2
SD	11.8	13.6	7.8	17.8	18.2	8.6	14.5	15.2	6.2
Median	85.1	79.1	-8.7	85.9	73.9	-13.7	88.6	87.3	-1.2
P5	68.8	55.7	-23.8	64.9	52.6	-28.9	70.8	67.4	-14.0
P95	107.9	104.1	1.4	126.6	110.7	-1.5	125.4	120.6	4.4
Min	65.3	52.5	-25.7	57.5	42.8	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	1.5	132.4	129.9	9.0
Mild RI (60-<90) or Moderate RI (30-<60)									
N	27	26	26	59	56	56	23	23	23
Mean	84.8	75.6	-11.4	82.7	71.6	-13.1	88.5	87.8	-0.7
SD	12.3	14.7	7.5	12.2	13.1	8.6	17.3	17.0	5.0
Median	84.0	77.2	-9.8	82.2	71.0	-12.4	83.1	84.9	-1.3
P5	68.2	50.8	-25.9	65.7	51.9	-28.2	71.9	68.9	-7.6
P95	107.1	96.7	-1.6	109.5	102.4	-0.1	120.2	123.0	3.6
Min	64.0	44.2	-30.9	62.9	42.1	-37.6	68.4	66.5	-8.0
Max	107.7	98.4	-1.2	119.5	103.4	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

Body weight by baseline eGFR - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:08 - tdesc.sas/tdescbwgfrs6.txt

19 Body weight by glycaemic status - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Glycaemic status						
Normo-glycaemia						
N	713	661	661	392	341	341
Mean	104.2	86.8	-16.7	104.0	100.4	-2.8
SD	21.7	22.7	10.5	21.7	22.4	6.5
Median	100.4	82.8	-16.3	100.0	95.1	-1.8
P5	76.2	56.7	-34.2	76.7	73.4	-14.0
P95	141.9	125.7	0.7	143.5	144.6	6.5
Min	63.4	46.4	-43.0	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	188.6	13.8
Pre-diabetes						
N	593	551	551	263	236	236
Mean	106.9	91.6	-14.3	106.9	104.1	-2.7
SD	22.4	22.5	9.4	21.1	21.2	6.5
Median	104.5	88.3	-13.4	105.6	101.3	-2.0
P5	75.9	60.0	-31.7	80.5	77.2	-15.6
P95	148.0	132.7	-0.1	141.0	139.8	6.9
Min	61.8	48.5	-44.9	67.4	62.1	-22.6
Max	199.0	177.3	10.1	209.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:11 - tdesc.sas/tdescbwglysl.txt

Body weight by glycaemic status - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:11 - tdesc.sas/tdescbwglysl.txt

20 Body weight by glycaemic status - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Glycaemic status									
Normo-glycaemia									
N	55	53	53	106	102	102	51	50	50
Mean	86.7	77.0	-11.4	87.5	75.0	-14.1	88.9	86.7	-2.5
SD	12.7	14.1	7.9	16.8	17.0	8.1	16.2	16.6	7.5
Median	84.9	78.6	-10.3	86.0	73.2	-13.8	86.4	83.8	-1.0
P5	68.2	55.7	-23.8	65.7	52.6	-28.8	71.9	67.4	-18.7
P95	107.8	104.1	-1.2	119.1	102.5	-2.0	129.5	126.3	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.8	-38.4	68.4	57.6	-33.5
Max	117.6	106.9	14.5	148.3	138.5	1.7	147.7	144.5	15.9
Pre-diabetes									
N	21	20	20	44	42	42	25	25	25
Mean	84.1	75.6	-10.7	89.6	74.6	-16.1	88.1	86.5	-1.8
SD	11.9	15.1	7.7	17.5	18.3	8.8	10.9	11.1	4.5
Median	84.9	76.9	-9.1	85.0	71.9	-15.7	88.9	87.3	-1.5
P5	67.3	51.7	-25.6	65.8	53.8	-28.4	68.1	64.5	-8.7
P95	105.8	103.2	0.2	127.1	110.7	-1.5	103.6	100.7	3.8
Min	65.3	50.8	-25.9	63.6	42.1	-36.0	63.5	60.3	-10.3
Max	108.0	108.5	0.5	131.0	132.3	4.1	108.3	109.2	9.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:13 - tdesc.sas/tdescbwglys6.txt

Body weight by glycaemic status - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
T2D									
N	25	25	25	49	49	49	25	25	25
Mean	86.4	81.2	-6.2	83.3	75.5	-9.6	95.1	94.5	-0.8
SD	10.3	12.2	6.5	14.7	16.1	8.2	15.7	16.3	3.0
Median	85.1	83.8	-5.4	81.5	75.0	-7.7	92.8	91.3	-1.0
P5	72.1	58.9	-20.7	66.0	52.5	-27.4	71.0	68.5	-5.1
P95	101.7	98.4	1.5	111.1	108.6	0.6	125.4	123.0	4.3
Min	68.9	53.6	-25.7	58.9	48.1	-32.0	70.8	67.4	-5.2
Max	107.9	98.7	1.7	133.8	118.9	1.5	132.4	129.9	8.6
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:13 - tdesc.sas/tdescbwglys6.txt

21 Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Dyslipidaemia						
Yes						
N	499	477	477	226	202	202
Mean	101.9	86.4	-15.3	103.2	100.1	-2.5
SD	19.8	21.0	9.7	19.7	19.9	5.7
Median	99.0	84.3	-15.1	100.3	96.5	-1.7
P5	74.7	56.7	-31.9	77.7	74.4	-13.2
P95	136.5	122.6	-0.2	138.1	135.0	4.8
Min	61.8	46.4	-42.8	66.3	62.8	-22.0
Max	189.5	188.9	10.1	186.2	184.7	9.4
No						
N	807	735	735	429	375	375
Mean	107.6	90.6	-15.8	106.2	102.9	-2.9
SD	23.1	23.6	10.3	22.3	23.0	6.9
Median	103.8	86.8	-15.2	102.0	97.7	-2.0
P5	78.4	58.3	-34.0	78.7	73.7	-15.8
P95	151.6	134.1	0.8	143.9	147.4	7.1
Min	65.6	47.3	-44.9	67.4	56.5	-31.4
Max	245.6	184.0	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:26 - tdesc.sas/tdescbwdyssl.txt

Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:26 - tdesc.sas/tdescbwdyssl.txt

22 Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Dyslipidaemia									
Yes									
N	277	264	264	265	257	257	284	268	268
Mean	99.0	91.4	-7.8	99.5	89.0	-10.2	100.9	97.2	-3.2
SD	19.5	19.1	6.6	22.4	21.1	8.1	21.5	20.9	5.7
Median	96.4	87.9	-6.6	97.4	87.0	-9.4	98.6	94.4	-2.4
P5	71.0	66.4	-20.0	66.0	58.6	-24.8	72.3	69.5	-13.2
P95	132.5	128.2	0.8	141.6	127.2	1.5	139.1	136.9	4.1
Min	59.2	57.3	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	181.0	153.8	4.5	187.6	162.0	3.7	184.6	188.9	22.9
No									
N	126	116	116	139	131	131	119	108	108
Mean	99.1	94.4	-5.9	100.6	90.7	-9.5	99.7	95.8	-3.5
SD	24.3	24.1	6.6	22.8	21.1	7.8	19.5	18.7	5.1
Median	94.3	90.1	-4.9	97.5	87.0	-8.6	97.2	92.6	-2.9
P5	68.5	62.9	-17.5	70.6	61.1	-22.9	72.0	68.6	-11.5
P95	144.3	145.4	2.5	142.2	132.5	2.5	139.4	127.4	3.5
Min	61.2	47.1	-25.6	65.6	54.7	-31.0	64.1	62.9	-27.3
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	162.4	150.0	8.0

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:31 - tdesc.sas/tdescbwdyss2.txt

Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:31 - tdesc.sas/tdescbwdyss2.txt

23 Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Dyslipidaemia									
Yes									
N	88	85	85	178	173	173	80	79	79
Mean	84.9	76.4	-10.3	86.5	74.6	-13.7	88.9	87.5	-1.6
SD	11.6	13.6	8.0	15.7	16.5	8.7	13.7	14.1	6.1
Median	84.5	78.0	-9.3	84.3	73.0	-13.6	87.3	85.7	-1.0
P5	68.2	53.8	-25.3	65.7	52.5	-28.9	69.7	66.5	-8.7
P95	107.1	97.9	0.8	118.6	103.4	-1.4	116.4	120.6	4.6
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	132.4	129.9	15.9
No									
N	13	13	13	21	20	20	21	21	21
Mean	93.7	86.7	-7.7	90.5	79.1	-10.6	95.4	92.7	-3.0
SD	11.3	13.0	5.4	22.6	21.0	6.7	19.0	19.9	5.4
Median	92.4	88.1	-6.9	81.4	73.3	-9.5	90.1	88.0	-1.5
P5	76.7	60.5	-21.1	66.0	54.5	-22.8	72.7	71.1	-14.0
P95	108.4	104.2	-1.5	134.8	119.5	-2.4	131.8	127.5	3.5
Min	76.7	60.5	-21.1	65.7	53.4	-26.8	71.0	67.4	-18.7
Max	108.4	104.2	-1.5	145.0	129.0	-1.5	147.7	144.5	4.3

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:34 - tdesc.sas/tdescbwdyss6.txt

Body weight by dyslipidaemia at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:34 - tdesc.sas/tdescbwdyss6.txt

24 Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Hypertension						
Yes						
N	472	445	445	234	209	209
Mean	107.1	90.9	-14.9	107.6	103.8	-2.8
SD	23.3	22.8	9.2	23.1	23.0	6.4
Median	104.6	87.5	-14.6	104.4	101.2	-1.9
P5	76.2	58.1	-30.7	78.4	73.7	-14.0
P95	148.1	131.8	-0.9	152.8	150.7	6.6
Min	65.0	46.4	-43.0	68.0	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	6.5	211.0	191.0	10.7
No						
N	834	767	767	421	368	368
Mean	104.5	87.8	-16.0	103.8	100.8	-2.7
SD	21.3	22.6	10.6	20.5	21.3	6.6
Median	100.8	84.1	-15.7	99.3	95.9	-1.9
P5	76.1	57.7	-34.3	77.5	74.3	-14.6
P95	143.3	126.7	0.9	140.9	139.8	7.0
Min	61.8	47.3	-44.9	66.3	62.1	-23.5
Max	199.0	184.0	16.6	193.0	181.2	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:37 - tdesc.sas/tdescbwhypsl.txt

Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:37 - tdesc.sas/tdescbwhypsl.txt

25 Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Hypertension									
Yes									
N	285	271	271	276	264	264	287	266	266
Mean	101.2	93.9	-7.7	101.5	90.7	-10.5	101.9	97.7	-3.5
SD	20.7	20.7	6.9	23.3	22.2	8.1	21.3	20.5	6.1
Median	97.8	90.3	-6.5	98.6	89.2	-9.8	99.5	95.2	-2.6
P5	72.3	65.1	-20.9	68.3	59.0	-24.8	73.5	69.5	-13.9
P95	139.2	134.9	1.4	144.2	132.5	1.2	139.4	135.1	4.6
Min	60.7	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	60.9	-31.4
Max	181.0	170.6	7.0	187.6	162.0	5.5	182.3	177.5	22.9
No									
N	118	109	109	128	124	124	116	110	110
Mean	93.6	88.4	-5.8	96.5	87.3	-8.6	97.3	94.7	-2.8
SD	21.1	20.3	5.7	20.4	18.2	7.7	19.8	19.6	4.0
Median	88.4	82.3	-5.4	95.0	85.0	-8.0	97.3	92.6	-2.2
P5	65.7	65.7	-15.8	71.3	62.7	-22.7	66.6	67.0	-9.6
P95	131.2	125.5	2.1	134.2	119.1	1.7	129.5	127.4	3.4
Min	59.2	58.0	-20.3	59.2	52.9	-31.0	64.1	58.3	-15.6
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	6.8

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:42 - tdesc.sas/tdescwhyps2.txt

Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:42 - tdesc.sas/tdescbwhyps2.txt

26 Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Hypertension									
Yes									
N	74	74	74	152	148	148	73	72	72
Mean	86.0	78.2	-9.4	87.5	76.1	-13.0	91.9	90.2	-2.0
SD	11.2	13.5	7.9	17.6	18.1	8.4	16.0	16.7	5.1
Median	84.8	79.3	-8.5	83.5	73.5	-12.9	89.2	87.5	-1.3
P5	68.6	55.7	-25.3	66.0	52.6	-28.4	72.7	67.4	-10.3
P95	107.7	98.7	0.8	126.1	110.0	-1.4	129.5	126.3	4.3
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-23.5
Max	108.4	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	9.0
No									
N	27	24	24	47	45	45	28	28	28
Mean	86.2	76.4	-11.5	85.1	71.8	-14.8	86.0	84.4	-1.5
SD	13.9	15.1	7.4	12.4	12.0	9.1	11.7	11.4	7.9
Median	85.2	77.5	-10.5	86.9	72.8	-15.3	87.0	85.2	-0.5
P5	67.3	53.8	-22.1	62.7	52.8	-28.9	68.4	67.4	-7.3
P95	107.8	96.7	-1.2	107.7	90.0	-2.9	112.6	99.7	4.4
Min	65.3	52.5	-23.8	58.9	43.4	-37.6	68.1	66.5	-33.5
Max	117.6	106.9	1.4	109.5	101.0	0.6	114.5	113.8	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:44 - tdesc.sas/tdescwhyps6.txt

Body weight by hypertension at baseline - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.
Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:44 - tdesc.sas/tdescbwhyps6.txt

27 Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
GI adverse events						
Yes						
N	969	907	907	314	281	281
Mean	105.9	89.2	-15.8	105.2	102.4	-2.4
SD	22.4	22.6	10.1	21.2	22.5	6.7
Median	102.8	86.3	-15.3	102.0	99.2	-1.6
P5	76.1	57.7	-33.3	78.8	73.4	-14.6
P95	145.6	129.4	0.8	141.5	144.9	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	69.8	56.5	-30.1
Max	245.6	179.0	10.5	209.0	191.0	17.4
No						
N	337	305	305	341	296	296
Mean	104.1	88.4	-15.1	105.1	101.5	-3.1
SD	21.2	23.0	10.0	21.8	21.5	6.3
Median	99.5	84.7	-13.8	100.2	96.1	-2.1
P5	76.1	58.2	-32.1	76.9	75.0	-14.3
P95	142.1	131.0	-0.5	143.2	142.0	5.1
Min	65.0	50.1	-40.9	66.3	65.4	-31.4
Max	189.5	188.9	16.6	211.0	188.6	16.5

Gastrointestinal (GI) adverse events comprise any type of gastrointestinal disorder. Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

Gastrointestinal (GI) adverse events comprise any type of gastrointestinal disorder. Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:16 - tdesc.sas/tdescbwgis1.txt

28 Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
GI adverse events									
Yes									
N	231	219	219	256	248	248	138	127	127
Mean	96.2	89.7	-7.6	98.8	87.8	-10.4	101.1	97.5	-3.4
SD	20.0	19.7	6.7	22.0	19.8	8.3	20.9	20.6	5.6
Median	94.3	85.9	-6.5	97.2	85.1	-9.7	99.9	93.6	-2.1
P5	68.5	62.9	-20.0	69.0	59.5	-25.0	71.1	68.4	-11.2
P95	132.0	128.4	1.3	140.8	122.0	1.6	139.9	135.1	3.6
Min	59.2	57.3	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.6	58.3	-31.4
Max	155.5	151.1	7.1	199.2	154.0	5.4	182.3	161.9	7.8
No									
N	172	161	161	148	140	140	265	249	249
Mean	102.7	95.9	-6.6	101.8	92.7	-9.0	100.3	96.4	-3.2
SD	22.0	21.7	6.4	23.2	22.8	7.5	21.0	20.1	5.5
Median	98.8	91.8	-5.6	98.0	89.6	-8.1	97.2	93.8	-2.6
P5	75.3	67.9	-19.6	72.7	60.8	-23.1	73.2	69.1	-13.2
P95	144.3	134.9	2.5	146.1	136.7	0.3	137.2	132.1	4.2
Min	61.2	47.1	-25.6	59.4	52.9	-30.6	62.4	60.9	-23.7
Max	184.8	187.0	9.0	169.6	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

Gastrointestinal (GI) adverse events comprise any type of gastrointestinal disorder. Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

Gastrointestinal (GI) adverse events comprise any type of gastrointestinal disorder. Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:19 - tdesc.sas/tdescbwgis2.txt

29 Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
GI adverse events									
Yes									
N	64	63	63	118	115	115	30	29	29
Mean	86.8	78.0	-10.5	86.8	74.6	-13.7	90.3	89.2	-1.7
SD	13.3	15.0	7.0	17.2	17.1	8.4	16.7	17.7	5.7
Median	84.5	78.6	-9.6	83.7	72.0	-13.8	85.2	87.3	-1.8
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	53.3	-28.9	71.7	67.4	-7.3
P95	107.9	104.1	-0.1	126.1	107.9	-1.5	125.4	123.0	4.3
Min	65.3	50.8	-25.9	58.9	43.4	-37.6	70.8	57.6	-23.5
Max	117.6	108.5	1.7	148.3	138.5	4.1	131.8	127.5	9.0
No									
N	37	35	35	81	78	78	71	71	71
Mean	84.8	77.3	-8.9	87.1	75.8	-12.9	90.2	88.3	-2.0
SD	9.0	11.9	8.9	15.6	16.9	8.8	14.5	14.7	6.1
Median	85.1	78.9	-7.5	86.0	73.9	-12.9	88.6	87.6	-1.2
P5	68.2	55.7	-21.1	65.8	47.3	-28.4	68.5	67.4	-10.3
P95	97.8	93.6	1.5	116.7	108.6	-0.8	114.5	120.6	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	60.3	-33.5
Max	100.0	98.4	14.5	134.8	129.0	1.7	147.7	144.5	15.9

Gastrointestinal (GI) adverse events comprise any type of gastrointestinal disorder. Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

Body weight by GI adverse events - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

Gastrointestinal (GI) adverse events comprise any type of gastrointestinal disorder. Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:21 - tdesc.sas/tdescbwgis6.txt

30 Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	1306			655		
Body weight (kg) in-trial						
STEP 1 WM						
Nausea, diarrhoea and/or vomiting						
Yes						
N	779	723	723	188	165	165
Mean	106.0	89.0	-16.1	106.8	104.1	-2.2
SD	22.8	23.3	10.4	20.5	22.0	6.8
Median	102.5	85.5	-15.9	104.6	101.2	-1.2
P5	75.9	57.0	-34.0	78.8	75.1	-14.6
P95	148.0	130.7	0.8	141.5	144.9	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	69.8	56.5	-23.5
Max	245.6	179.0	10.5	184.2	181.2	17.4
No						
N	527	489	489	467	412	412
Mean	104.5	88.9	-14.8	104.5	101.1	-3.0
SD	20.9	21.9	9.6	21.9	21.9	6.4
Median	101.7	86.2	-13.8	100.0	96.0	-2.1
P5	76.9	59.7	-31.5	77.7	73.7	-14.3
P95	141.7	128.3	-0.4	143.2	142.0	6.0
Min	65.0	50.1	-40.9	66.3	62.8	-31.4
Max	189.5	188.9	16.6	211.0	191.0	16.5

Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 1

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total						
N	1306	1212	1212	655	577	577
Mean	105.4	89.0	-15.6	105.2	101.9	-2.8
SD	22.1	22.7	10.1	21.5	22.0	6.5
Median	102.1	85.7	-15.1	101.3	97.2	-1.9
P5	76.1	57.7	-33.2	78.1	73.9	-14.6
P95	144.3	130.2	0.4	143.2	143.4	6.9
Min	61.8	46.4	-44.9	66.3	56.5	-31.4
Max	245.6	188.9	16.6	211.0	191.0	17.4

Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:24 - tdesc.sas/tdescbwgitop3s1.txt

31 Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	403			404			403		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 2 WM in T2D									
Nausea, diarrhoea and/or vomiting									
Yes									
N	175	166	166	191	185	185	79	73	73
Mean	95.3	88.5	-7.7	100.7	89.2	-10.5	102.3	99.0	-2.9
SD	19.7	19.3	6.9	22.4	19.7	8.2	21.9	21.0	4.0
Median	93.7	83.9	-6.7	98.2	87.0	-9.8	99.8	94.4	-2.1
P5	68.2	62.6	-20.1	70.5	60.2	-25.6	72.0	69.9	-9.7
P95	132.0	125.5	1.3	140.8	121.5	1.6	140.4	137.8	3.7
Min	59.2	57.3	-34.0	57.1	48.7	-36.3	62.6	58.3	-13.9
Max	155.5	151.1	7.1	199.2	143.5	3.7	182.3	161.9	6.0
No									
N	228	214	214	213	203	203	324	303	303
Mean	101.9	95.3	-6.8	99.2	89.9	-9.4	100.1	96.3	-3.3
SD	21.7	21.4	6.4	22.6	22.2	7.8	20.7	20.1	5.8
Median	97.8	91.8	-5.8	97.1	87.0	-8.1	97.5	93.8	-2.6
P5	73.7	68.6	-19.6	69.0	60.4	-22.9	72.0	68.6	-13.6
P95	144.3	136.3	2.2	144.2	133.6	1.0	137.2	131.9	4.1
Min	61.2	47.1	-25.6	54.4	46.1	-36.6	62.4	60.9	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	169.6	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 2

	Sema 1.0 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	403	380	380	404	388	388	403	376	376
Mean	99.0	92.3	-7.2	99.9	89.6	-9.9	100.5	96.8	-3.3
SD	21.1	20.7	6.6	22.5	21.0	8.0	20.9	20.3	5.5
Median	96.1	88.3	-6.0	97.5	87.0	-9.0	98.3	93.8	-2.5
P5	69.6	65.4	-20.0	69.9	60.2	-24.4	72.0	68.6	-13.1
P95	136.8	130.7	1.9	141.6	128.0	1.5	139.1	133.2	4.1
Min	59.2	47.1	-34.0	54.4	46.1	-36.6	62.4	58.3	-31.4
Max	184.8	187.0	9.0	199.2	172.5	8.2	184.6	188.9	22.9

Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:27 - tdesc.sas/tdescbwgitop3s2.txt

32 Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Number of subjects	101			199			101		
Body weight (kg) in-trial									
STEP 6 WM in East Asia									
Nausea, diarrhoea and/or vomiting									
Yes									
N	36	35	35	58	57	57	11	11	11
Mean	87.8	79.2	-10.3	86.9	76.0	-12.0	84.9	83.2	-2.2
SD	14.5	15.9	6.8	19.6	19.5	7.8	10.7	12.6	8.2
Median	85.0	81.6	-9.7	84.0	73.5	-11.0	81.3	82.5	-1.9
P5	67.3	52.5	-25.3	62.7	49.1	-28.9	73.1	57.6	-23.5
P95	108.0	106.9	0.5	131.0	110.0	-1.5	112.4	106.6	9.0
Min	65.3	50.8	-25.9	58.9	43.4	-32.0	73.1	57.6	-23.5
Max	117.6	108.5	1.4	148.3	138.5	1.0	112.4	106.6	9.0
No									
N	65	63	63	141	136	136	90	89	89
Mean	85.1	77.0	-9.7	86.9	74.7	-14.0	90.9	89.3	-1.8
SD	10.2	12.7	8.3	15.1	15.8	8.8	15.4	15.8	5.7
Median	84.9	78.6	-8.7	84.2	73.0	-13.7	88.6	87.6	-1.2
P5	68.9	56.1	-22.1	66.0	52.6	-28.8	70.8	67.4	-8.7
P95	101.4	94.0	0.8	116.7	106.5	-0.8	125.4	123.0	3.8
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	60.3	-33.5
Max	108.4	104.2	14.5	134.8	129.0	4.1	147.7	144.5	15.9

Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

Body weight by nausea, diarrhoea and/or vomiting - descriptive statistics - in trial - full analysis set - STEP 6

	Sema 1.7 mg			Sema 2.4 mg			Placebo		
	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)	Baseline	Week 68	Change from baseline (%)
Total									
N	101	98	98	199	193	193	101	100	100
Mean	86.1	77.8	-9.9	86.9	75.1	-13.4	90.2	88.6	-1.9
SD	11.9	13.9	7.8	16.5	17.0	8.6	15.1	15.5	5.9
Median	84.9	78.8	-9.2	84.0	73.0	-13.0	88.2	87.3	-1.2
P5	68.3	53.8	-25.3	65.7	52.6	-28.8	71.0	67.4	-9.5
P95	107.7	98.7	0.8	119.5	107.9	-1.5	120.2	121.8	4.4
Min	64.0	44.2	-30.9	57.5	42.1	-38.4	63.5	57.6	-33.5
Max	117.6	108.5	14.5	148.3	138.5	4.1	147.7	144.5	15.9

Only on-treatment adverse events are included. Subjects are considered on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

N: Number of subjects with an observation at the visit, SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile.

Observed data from in-trial period.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:47:29 - tdesc.sas/tdescbwgitop3s6.txt

33 Body weight (%) change from baseline by age - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Age					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
<65	1198	1108	-14.81		
>=65	108	104	-15.38		
Placebo					
<65	607	531	-2.35		
>=65	48	46	-3.22		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<65			-12.45	[-13.42; -11.49]	
>=65			-12.17	[-15.38; -8.95]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.8656

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:50 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwages1.txt

34 Body weight (%) change from baseline by age - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Age					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
<65	320	299	-6.66		
≥65	83	81	-8.25		
Sema 2.4 mg					
<65	316	303	-9.60		
≥65	88	85	-9.79		
Placebo					
<65	317	298	-3.52		
≥65	86	78	-3.06		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<65			-6.07	[-7.26; -4.89]	
≥65			-6.73	[-8.97; -4.48]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.6097
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
<65			-2.94	[-4.08; -1.80]	
≥65			-1.53	[-3.68; 0.62]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.2562

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:51 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwages2.txt

35 Body weight (%) change from baseline by age - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Age					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
<65	91	88	-9.23		
>=65	10	10	-13.42		
Sema 2.4 mg					
<65	166	161	-13.47		
>=65	33	32	-11.72		
Placebo					
<65	95	94	-2.21		
>=65	6	6	-0.88		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
<65			-7.01	[-9.19; -4.83]	
>=65			-12.54	[-20.17; -4.91]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.1723
Sema 2.4 mg - Placebo					
<65			-11.26	[-13.17; -9.35]	
>=65			-10.84	[-17.40; -4.27]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.9034

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:52 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwages6.txt

36 Body weight (%) change from baseline by sex - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Sex					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Female	955	885	-16.05		
Male	351	327	-11.58		
Placebo					
Female	498	431	-2.05		
Male	157	146	-3.57		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Female			-14.00	[-15.06; -12.94]	
Male			-8.02	[-9.79; -6.25]	
Test for treatment by subgroup interaction					<.0001

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:14 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwsexsl.txt

37 Body weight (%) change from baseline by sex - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Sex					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Female	203	191	-8.73		
Male	200	189	-5.25		
Sema 2.4 mg					
Female	223	216	-10.99		
Male	181	172	-7.96		
Placebo					
Female	190	176	-3.56		
Male	213	200	-3.28		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Female			-7.44	[-8.99; -5.89]	
Male			-4.68	[-6.12; -3.24]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0110
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Female			-2.27	[-3.65; -0.88]	
Male			-2.71	[-4.16; -1.26]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.6648

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:15 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwsex2.txt

38 Body weight (%) change from baseline by sex - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Sex					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Female	37	37	-12.98		
Male	64	61	-7.81		
Sema 2.4 mg					
Female	85	85	-16.06		
Male	114	108	-11.09		
Placebo					
Female	26	26	-0.27		
Male	75	74	-2.62		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Female			-12.71	[-16.36; -9.06]	
Male			-5.19	[-7.63; -2.75]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0008
Sema 2.4 mg - Placebo					
Female			-15.79	[-18.98; -12.59]	
Male			-8.47	[-10.59; -6.34]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0002

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:16 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwsexs6.txt

39 Body weight (%) change from baseline by region - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Region					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Europe	501	465	-15.48		
North America	544	505	-15.25		
South America	86	81	-14.58		
Asia (excluding East Asia)	82	70	-10.18		
East Asia	93	91	-13.54		
Placebo					
Europe	247	217	-2.74		
North America	282	243	-2.12		
South America	49	45	-2.72		
Asia (excluding East Asia)	35	30	-1.85		
East Asia	42	42	-2.57		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Europe			-12.74	[-14.20; -11.27]	
North America			-13.13	[-14.54; -11.73]	
South America			-11.87	[-15.19; -8.54]	
Asia (excluding East Asia)			-8.34	[-12.15; -4.52]	
East Asia			-10.96	[-14.34; -7.59]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.1614

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:12 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwregs1.txt

40 Body weight (%) change from baseline by region - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Region					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Europe	121	117	-7.16		
North America	141	134	-7.33		
South America	28	26	-7.55		
Asia (excluding East Asia)	57	47	-4.41		
East Asia	36	36	-6.49		
Africa	20	20	-10.86		
Sema 2.4 mg					
Europe	108	103	-10.85		
North America	146	137	-9.63		
South America	17	17	-13.07		
Asia (excluding East Asia)	79	77	-6.70		
East Asia	42	42	-10.29		
Africa	12	12	-10.98		
Placebo					
Europe	126	120	-3.74		
North America	129	113	-2.90		
South America	17	17	-5.19		
Asia (excluding East Asia)	66	62	-3.53		
East Asia	47	47	-2.84		
Africa	18	17	-4.58		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Europe			-7.11	[-8.99; -5.24]	
North America			-6.73	[-8.60; -4.86]	
South America			-7.88	[-12.63; -3.14]	
Asia (excluding East Asia)			-3.17	[-5.59; -0.75]	
East Asia			-7.45	[-10.38; -4.52]	
Africa			-6.40	[-11.68; -1.12]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.1258
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Europe			-3.69	[-5.54; -1.84]	
North America			-2.31	[-3.97; -0.64]	
South America			-5.53	[-9.83; -1.22]	
Asia (excluding East Asia)			-2.29	[-4.96; 0.38]	
East Asia			-3.80	[-6.94; -0.66]	
Africa			-0.12	[-5.16; 4.93]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.5206

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:13 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwregs2.txt

41 Body weight (%) change from baseline by country - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Country					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Japan	92	89	-9.97		
South Korea	9	9	-6.41		
Sema 2.4 mg					
Japan	179	175	-13.27		
South Korea	20	18	-12.44		
Placebo					
Japan	89	88	-2.42		
South Korea	12	12	0.18		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Japan			-7.55	[-9.77; -5.33]	
South Korea			-6.59	[-13.12; -0.06]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.7836
Sema 2.4 mg - Placebo					
Japan			-10.85	[-12.79; -8.92]	
South Korea			-12.61	[-18.04; -7.19]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.5504

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:17 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwcounts6.txt

42 Body weight (%) change from baseline by baseline body weight - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Baseline body weight					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
<90	339	318	-16.24		
90-<100	267	260	-16.75		
100-<115	331	299	-14.82		
>=115	369	335	-12.22		
Placebo					
<90	162	148	-2.27		
90-<100	151	130	-2.98		
100-<115	163	148	-1.79		
>=115	179	151	-2.65		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<90			-13.97	[-15.79; -12.14]	
90-<100			-13.76	[-15.70; -11.83]	
100-<115			-13.03	[-14.82; -11.24]	
>=115			-9.57	[-11.29; -7.85]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0012

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:53 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwbbs1.txt

43 Body weight (%) change from baseline by baseline body weight - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Baseline body weight					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
<90	151	140	-5.97		
90-<100	85	80	-7.42		
100-<115	81	76	-8.79		
>=115	86	84	-6.52		
Sema 2.4 mg					
<90	148	142	-9.04		
90-<100	77	76	-8.70		
100-<115	91	87	-10.45		
>=115	88	83	-10.64		
Placebo					
<90	141	133	-2.59		
90-<100	78	73	-2.25		
100-<115	94	89	-3.47		
>=115	90	81	-5.81		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<90			-6.45	[-8.19; -4.70]	
90-<100			-6.45	[-8.80; -4.11]	
100-<115			-6.98	[-9.13; -4.84]	
>=115			-4.83	[-7.02; -2.64]	
Test for treatment by subgroup interaction					
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
<90			-3.06	[-4.77; -1.36]	
90-<100			-1.28	[-3.51; 0.94]	
100-<115			-1.66	[-3.82; 0.50]	
>=115			-4.12	[-6.25; -1.98]	
Test for treatment by subgroup interaction					
					0.5414
					0.2365

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er

12MAY2021:09:45:54 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwbbs2.txt

44 Body weight (%) change from baseline by baseline body weight - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Baseline body weight					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
<80	32	32	-10.48		
80-<90	37	34	-7.45		
90-<100	17	17	-10.26		
>=100	15	15	-11.63		
Sema 2.4 mg					
<80	73	72	-12.20		
80-<90	63	62	-11.94		
90-<100	28	27	-14.80		
>=100	35	32	-15.86		
Placebo					
<80	24	24	0.45		
80-<90	36	35	-0.13		
90-<100	23	23	-4.35		
>=100	18	18	-8.19		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
<80			-10.93	[-14.90; -6.96]	
80-<90			-7.32	[-10.77; -3.87]	
90-<100			-5.92	[-10.60; -1.23]	
>=100			-3.44	[-8.70; 1.82]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.1309
Sema 2.4 mg - Placebo					
<80			-12.65	[-16.13; -9.17]	
80-<90			-11.81	[-14.88; -8.74]	
90-<100			-10.46	[-14.59; -6.32]	
>=100			-7.67	[-11.95; -3.39]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.3210

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:55 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwbbs6.txt

45 Body weight (%) change from baseline by baseline BMI - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
BMI					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
<30	81	78	-14.00		
30-<35	436	413	-15.80		
35-<40	406	375	-14.32		
>=40	383	346	-14.53		
Placebo					
<30	36	33	-2.01		
30-<35	207	192	-1.95		
35-<40	208	181	-2.86		
>=40	204	171	-2.51		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<30			-11.98	[-15.79; -8.17]	
30-<35			-13.85	[-15.45; -12.24]	
35-<40			-11.46	[-13.11; -9.80]	
>=40			-12.03	[-13.70; -10.35]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.2019

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:57 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwbmis1.txt

46 Body weight (%) change from baseline by baseline BMI - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
BMI					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
<30	66	59	-4.30		
30-<35	163	153	-7.02		
35-<40	100	96	-8.11		
>=40	74	72	-7.65		
Sema 2.4 mg					
<30	68	68	-9.48		
30-<35	140	131	-7.92		
35-<40	103	100	-10.03		
>=40	93	89	-11.92		
Placebo					
<30	77	71	-2.77		
30-<35	135	129	-2.32		
35-<40	97	89	-3.96		
>=40	94	87	-5.10		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
<30			-6.72	[-9.13; -4.30]	
30-<35			-5.59	[-7.38; -3.80]	
35-<40			-6.07	[-8.26; -3.87]	
>=40			-6.82	[-8.94; -4.70]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.8143
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
<30			-5.18	[-7.73; -2.63]	
30-<35			-0.90	[-2.54; 0.74]	
35-<40			-1.91	[-3.89; 0.06]	
>=40			-4.28	[-6.45; -2.10]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0118

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:58 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwbmis2.txt

47 Body weight (%) change from baseline by baseline BMI - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
BMI					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
<30	46	44	-9.71		
30-<35	36	35	-8.06		
35-<40	17	17	-11.06		
>=40	2	2	-18.54		
Sema 2.4 mg					
<30	86	84	-11.36		
30-<35	75	73	-13.71		
35-<40	21	20	-16.29		
>=40	17	16	-15.67		
Placebo					
<30	38	37	0.36		
30-<35	44	44	-2.86		
35-<40	12	12	-4.89		
>=40	7	7	-9.46		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
<30			-10.07	[-13.30; -6.85]	
30-<35			-5.20	[-8.50; -1.90]	
35-<40			-6.17	[-11.70; -0.64]	
>=40			-9.07	[-20.92; 2.77]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.2018
Sema 2.4 mg - Placebo					
<30			-11.72	[-14.59; -8.84]	
30-<35			-10.86	[-13.66; -8.06]	
35-<40			-11.40	[-16.71; -6.09]	
>=40			-6.21	[-12.85; 0.42]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.5202

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:45:59 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwbmis6.txt

48 Body weight (%) change from baseline by baseline eGFR - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Baseline renal function					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Normal (>=90)	887	821	-14.48		
Mild RI (60-<90)	401	373	-15.60		
Moderate RI (30-<60)	18	18	-16.47		
Placebo					
Normal (>=90)	445	393	-2.29		
Mild RI (60-<90)	200	175	-2.60		
Moderate RI (30-<60)	10	9	-4.12		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normal (>=90)			-12.19	[-13.31; -11.08]	
Mild RI (60-<90)			-13.00	[-14.64; -11.36]	
Moderate RI (30-<60)			-12.35	[-19.70; -5.01]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.7185

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:04 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwgfrs1.txt

49 Body weight (%) change from baseline by baseline eGFR - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Baseline renal function					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Normal (>=90)	265	249	-6.53		
Mild RI (60-<90)	121	115	-7.83		
Moderate RI (30-<60) or Severe RI (15-<30)	17	16	-8.21		
Sema 2.4 mg					
Normal (>=90)	271	259	-8.99		
Mild RI (60-<90)	114	113	-11.09		
Moderate RI (30-<60) or Severe RI (15-<30)	19	16	-10.13		
Placebo					
Normal (>=90)	259	245	-3.59		
Mild RI (60-<90)	120	110	-3.08		
Moderate RI (30-<60) or Severe RI (15-<30)	24	21	-3.37		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normal (>=90)			-5.41	[-6.69; -4.12]	
Mild RI (60-<90)			-8.01	[-9.91; -6.10]	
Moderate RI (30-<60) or Severe RI (15-<30)			-6.76	[-11.42; -2.11]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0859
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Normal (>=90)			-2.47	[-3.71; -1.23]	
Mild RI (60-<90)			-3.26	[-5.11; -1.41]	
Moderate RI (30-<60) or Severe RI (15-<30)			-1.91	[-6.73; 2.91]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.7463

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:04 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwgfrs2.txt

50 Body weight (%) change from baseline by baseline eGFR - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Baseline renal function					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Normal (>=90)	74	72	-9.32		
Mild RI (60-<90) or Moderate RI (30-<60)	27	26	-10.50		
Sema 2.4 mg					
Normal (>=90)	140	137	-13.75		
Mild RI (60-<90) or Moderate RI (30-<60)	59	56	-11.84		
Placebo					
Normal (>=90)	78	77	-2.67		
Mild RI (60-<90) or Moderate RI (30-<60)	23	23	-0.34		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Normal (>=90)			-6.65	[-9.06; -4.24]	
Mild RI (60-<90) or Moderate RI (30-<60)			-10.16	[-14.36; -5.95]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.1558
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normal (>=90)			-11.08	[-13.17; -8.98]	
Mild RI (60-<90) or Moderate RI (30-<60)			-11.50	[-15.15; -7.85]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.8433

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:06 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwgfrs6.txt

51 Body weight (%) change from baseline by glycaemic status - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Glycaemic status					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Normo-glycaemia	713	661	-15.78		
Pre-diabetes	593	551	-13.74		
Placebo					
Normo-glycaemia	392	341	-2.40		
Pre-diabetes	263	236	-2.44		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normo-glycaemia			-13.38	[-14.58; -12.18]	
Pre-diabetes			-11.31	[-12.71; -9.90]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0260

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:07 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwglysl.txt

52 Body weight (%) change from baseline by glycaemic status - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Glycaemic status					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Normo-glycaemia	55	53	-11.10		
Pre-diabetes	21	20	-9.96		
T2D	25	25	-6.13		
Sema 2.4 mg					
Normo-glycaemia	106	102	-13.88		
Pre-diabetes	44	42	-15.87		
T2D	49	49	-9.26		
Placebo					
Normo-glycaemia	51	50	-2.61		
Pre-diabetes	25	25	-1.86		
T2D	25	25	-1.47		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Normo-glycaemia			-8.48	[-11.36; -5.60]	
Pre-diabetes			-8.10	[-12.49; -3.72]	
T2D			-4.66	[-8.86; -0.46]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.3202
Sema 2.4 mg - Placebo					
Normo-glycaemia			-11.27	[-13.79; -8.74]	
Pre-diabetes			-14.01	[-17.72; -10.31]	
T2D			-7.78	[-11.46; -4.11]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0639

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er

12MAY2021:09:46:08 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwglys6.txt

53 Body weight (%) change from baseline by dyslipidaemia at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Dyslipidaemia at baseline					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Yes	499	477	-14.70		
No	807	735	-14.95		
Placebo					
Yes	226	202	-2.15		
No	429	375	-2.55		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-12.55	[-14.06;-11.04]	
No			-12.40	[-13.55;-11.24]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.8719

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:00 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwdyss1.txt

54 Body weight (%) change from baseline by dyslipidaemia at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Dyslipidaemia at baseline					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Yes	277	264	-7.55		
No	126	116	-5.75		
Sema 2.4 mg					
Yes	265	257	-10.01		
No	139	131	-8.94		
Placebo					
Yes	284	268	-3.35		
No	119	108	-3.60		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-6.66	[-7.92; -5.40]	
No			-5.33	[-7.21; -3.46]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.2446
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Yes			-2.46	[-3.68; -1.24]	
No			-3.19	[-4.97; -1.40]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.5088

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:01 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwdyss2.txt

55 Body weight (%) change from baseline by dyslipidaemia at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Dyslipidaemia at baseline					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Yes	88	85	-9.82		
No	13	13	-8.47		
Sema 2.4 mg					
Yes	178	173	-13.53		
No	21	20	-10.25		
Placebo					
Yes	80	79	-1.68		
No	21	21	-3.79		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Yes			-8.14	[-10.44; -5.85]	
No			-4.68	[-9.89; 0.53]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.2323
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-11.85	[-13.85; -9.86]	
No			-6.46	[-11.03; -1.89]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.0339

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:02 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwdyss6.txt

56 Body weight (%) change from baseline by hypertension at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 1

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 1 WM					
Hypertension					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 2.4 mg					
Yes	472	445	-14.43		
No	834	767	-15.09		
Placebo					
Yes	234	209	-2.62		
No	421	368	-2.30		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-11.81	[-13.32;-10.31]	
No			-12.79	[-13.95;-11.64]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.3055

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:09 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwhyps1.txt

57 Body weight (%) change from baseline by hypertension at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 2

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 2 WM in T2D					
Hypertension					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.0 mg					
Yes	285	271	-7.50		
No	118	109	-5.73		
Sema 2.4 mg					
Yes	276	264	-10.21		
No	128	124	-8.41		
Placebo					
Yes	287	266	-3.62		
No	116	110	-2.95		
Treatment difference (%-point)					
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-6.59	[-7.83; -5.34]	
No			-5.46	[-7.34; -3.59]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.3190
Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg					
Yes			-2.71	[-3.91; -1.51]	
No			-2.68	[-4.51; -0.85]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.9791

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 2 the stratification groups (OAD treatment status and HbA1c category at screening) and the interaction between stratification groups are included in the statistical model as additional factors. RD-MI: Missing observations were multiple (x1000) imputed from retrieved subjects of the same randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:10 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwhyps2.txt

58 Body weight (%) change from baseline by hypertension at baseline - statistical analysis - treatment policy estimand - full analysis set - STEP 6

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value
Body weight (%)					
STEP 6 WM in East Asia					
Hypertension					
ANCOVA - RD-MI					
Change from baseline (%) to Visit 24 (week 68)					
Sema 1.7 mg					
Yes	74	74	-9.45		
No	27	24	-10.20		
Sema 2.4 mg					
Yes	152	148	-12.61		
No	47	45	-15.06		
Placebo					
Yes	73	72	-2.40		
No	28	28	-1.40		
Treatment difference (%-point)					
Sema 1.7 mg - Placebo					
Yes			-7.05	[-9.51; -4.59]	
No			-8.79	[-12.81; -4.78]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.4678
Sema 2.4 mg - Placebo					
Yes			-10.21	[-12.33; -8.09]	
No			-13.66	[-17.20; -10.11]	
Test for treatment by subgroup interaction					0.1022

FAS: Full analysis set, N: Number of subjects with an observation at the visit, CI: Confidence interval.

Analysis of data from in-trial period. ANCOVA: Week 68 responses were analysed using an analysis of covariance model with randomised treatment, subgroup and interaction between randomised treatment and subgroup as factors and baseline body weight as covariate. For STEP 6 type 2 diabetes status was included in the statistical model as additional factor. RD-MI: Missing observations were multiply (x1000) imputed from retrieved subjects regardless of randomised treatment arm.

nn9536/nn9536-pool/pmda_20210503_er
12MAY2021:09:46:11 - tstatancovasubgrp.sas/tstatbwhyps6.txt