

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

| | Page |
|---------------------------|-------------|
| 目次..... | 2 |
| 2.7.6.1 NN9536-4590..... | 3 |
| 2.7.6.2 NN9535-4588..... | 20 |
| 2.7.6.3 NN9536-4455..... | 33 |
| 2.7.6.4 NN9535-3652..... | 38 |
| 2.7.6.5 NN9535-3616..... | 44 |
| 2.7.6.6 NN9535-3651..... | 50 |
| 2.7.6.7 NN9535-3685..... | 55 |
| 2.7.6.8 NN9535-3634..... | 61 |
| 2.7.6.9 NN9536-4153..... | 66 |
| 2.7.6.10 NN9536-4382..... | 78 |
| 2.7.6.11 NN9536-4373..... | 145 |
| 2.7.6.12 NN9536-4374..... | 217 |
| 2.7.6.13 NN9536-4375..... | 308 |
| 2.7.6.14 NN9536-4376..... | 336 |
| 2.7.6.15 NN9535-3744..... | 336 |
| 2.7.6.16 NN9931-4296..... | 348 |

2.7.6.1 NN9536-4590

2.7.6.1.1 臨床試験概要

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com | |
| 製剤： 皮下注射用セマグルチド 2.4 mg | |
| 有効成分： セマグルチド、NNC0113-0217 | |
| 試験 ID： NN9536-4590 | |
| clinicaltrials.gov identifier: NCT04187300 Paediatric status: EMEA-001441-PIP03-17-M01 | UTN – U1111-1236-7697 IND number – 126,360 EudraCT number – 2019-002909-21 |
| 治験の標題： 過体重又は肥満被験者を対象とした DV3396 ペン型注入器のセマグルチド製剤（処方 D）と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤（処方 B）の生物学的同等性を評価する試験 過体重又は肥満被験者を対象とした 2 つの異なるペン型注入器のためのセマグルチドの 2 つの製剤間の同等性（生物学的同等性）を検討する調査研究 | |
| 治験実施施設： 本試験はドイツの 1 施設で実施され、被験者のスクリーニング及び無作為割り付けが実施された。 | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。 | |
| 治験期間： 2019 年 12 月 16 日～2020 年 9 月 23 日 | 開発のフェーズ： 第 1 相 |
| Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 10 月 28 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 中間のデータベース固定を 2020 年 9 月 8 日（治験薬の投与を受けたすべての被験者の来院 18 までの薬物動態データを含む）に実施し、データベース固定後に無作為割り付けコードを開鍵した。 | |
| 報告書作成日及び版番号： 2020 年 11 月 25 日、第 1.0 版 | |
| 本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与について、単回使用ペン型注入器を用いた製剤（濃度：3.2 mg/mL）と第 3a 相開発プログラムで使用された PDS290 ペン型注入器を用いた製剤（濃度：3.0 mg/mL）との生物学的同等性を評価することを目的とした。さらに、本試験はセマグルチド 1.0 mg 週 1 回投与について、単回使用ペン型注入器を用いた製剤（濃度：2.0 mg/mL）と第 3a 相開発プログラムで使用された PDS290 ペン型注入器を用いた製剤（濃度：3.0 mg/mL）の生物学的同等性を評価することも目的とした。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から同意を取得した。被験者は実施国の法的な要件に従い、開発業務受託機関の保険の適用を受けた。 | |
| 目的及びエンドポイント： 目的及びエンドポイント： 本試験の主要目的及び副次的目的は、これらの目的を検討するために治験実施計画書において定義したエンドポイントとともに表 1 に示す。 | |

表 1 – 目的及びエンドポイント

| 目的 | エンドポイント |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>主要目的</p> <p>セマグルチドの2.4 mg の用量について DV3396 ペン型注入器の製剤と 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。</p> | <p>プライマリーエンドポイント</p> <p>セマグルチド 2.4 mg の最終皮下投与後 0 時間から 168 時間 (Day 141~Day 148) の血漿中濃度-時間曲線から、2 つのプライマリーエンドポイントを算出する：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (実測値) <p>補足的セカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> t_{max,2.4mg,SS} : セマグルチド 2.4 mg の最終投与後の最高セマグルチド濃度到達時間 (0 時間~168 時間、Day 141~Day 148) t_{1/2} : セマグルチド 2.4 mg の最終投与後の終末相消失半減期 (0 時間~1176 時間、Day 141~Day 190) Cl/F_{2.4mg} : セマグルチド 2.4 mg の最終投与後の見かけの総クリアランス (0 時間~168 時間、Day 141~Day 148) V_{ss}/F_{2.4mg} : セマグルチド 2.4 mg の最終投与後の定常状態における見かけの分布容積 (0 時間~1176 時間、Day 141~Day 190) |
| <p>副次的目的</p> <p>セマグルチド1.0 mg の用量について DV3396 ペン型注入器の製剤と 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。</p> | <p>検証的セカンダリーエンドポイント</p> <p>セマグルチド 1.0 mg の最終皮下投与後 0 時間から 168 時間 (Day 78~Day 85) の血漿中濃度-時間曲線から、2 つのエンドポイントを算出する：</p> <ul style="list-style-type: none"> AUC_{0-168h,1.0mg,SS} : セマグルチド濃度-時間曲線下面積 C_{max,1.0mg,SS} : 最高セマグルチド濃度 (実測値) <p>補足的セカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> t_{max,1.0mg,SS} : セマグルチド 1.0 mg の最終投与後の最高セマグルチド濃度到達時間 (0 時間~168 時間、Day 78~Day 85) Cl/F_{1.0mg} : セマグルチド 1.0 mg の最終投与後の見かけの総クリアランス (0 時間~168 時間、Day 78~Day 85) |
| <p>副次的目的</p> <p>過体重又は肥満被験者を対象として、DV3396 ペン型注入器の製剤と PDS290 ペン型注入器の製剤の週 1 回皮下投与後の体重変化を検討する。</p> | <p>補足的セカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (Day 1、投与前) から投与終了 (Day 148) までの体重の変化率 (%) |

Estimand :
Estimand は定義されなかった。

統計手法：**解析対象集団**

ICH-E9 ガイドラインに基づき、盲検解除前に以下の解析対象集団を治験実施計画書及び統計解析計画書で定義した：

- 最大の解析対象集団（FAS）には、無作為割り付けされ、セマグルチド 1.0 mg の最終 3 回の投与、又はセマグルチド 2.4 mg の最終 3 回の投与を受けたすべての被験者を含めた。
- 安全性解析対象集団（SAS）には、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を含めた。

被験者数の算出

セマグルチド 2.4 mg（主要目的）投与後及びセマグルチド 1.0 mg（副次的目的）投与後の両方において、単回使用ペン型注入器の製剤と PDS290 ペン型注入器の製剤の間の生物学的同等性を示すための検出力を少なくとも 90%確保できるように被験者数を算出した。生物学的同等性を示すためには、製剤間の比の 90%信頼区間が [0.8000; 1.2500] の範囲内に完全に含まれる必要がある。54 例の完了例を得るために、脱落例を考慮して 68 例の無作為割り付けが計画された。

統計解析

2つのプライマリーエンドポイントは、対数変換し、製剤（セマグルチド/単回使用ペン型注入器及びセマグルチド/PDS290 ペン型注入器）及び体重の層別因子を固定効果とし、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使用した。両方のプライマリーエンドポイントについて、製剤間の比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の許容範囲である [0.8000~1.2500] の範囲内にあった場合に、生物学的同等性が検証されたと判断した。

2つの検証的セカンダリーエンドポイントの統計解析には、プライマリーエンドポイントと同じ手法を用いた。上記のすべての解析について、体重を共変量として含めない感度分析を実施した。

1.0 mg と 2.4 mg の用量比例性は、被験者及び用量を固定効果とし、交互作用を含まない分散分析モデルを用いて、2つのセマグルチド製剤で別々に評価した。

薬物動態の補足的セカンダリーエンドポイントは、記述統計量を用いて報告した。薬力学的作用の補足的エンドポイントである体重の変化は、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて解析した。

本試験の盲検解除前に、計画された統計解析からの以下の変更を定義した。

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの統計解析の変更：

- 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すべての解析モデルから、性別を除外し、体重の層別因子をモデルに追加した。変更の根拠：被験者を体重によって2つの層（70.0 kg～99.9 kg 又は 100.0 kg～130.0 kg）に層別化し、層内で無作為割り付けした試験デザインを考慮するため。ICH E9 ガイドラインには、「層別ランダム化に用いた因子は、後の解析の際にも考慮すべきである。」と記載されている。体重管理を目的とするセマグルチド 2.4 mg の第 3a 相試験での薬物動態モデリングに基づくと、特に体重を考慮した場合には、性別はセマグルチドの薬物動態に対してほとんど影響を及ぼさない。

補足的セカンダリーエンドポイントの変更：

- 薬物動態の補足的エンドポイントである $V_{SS}/F_{1.0mg}$ [セマグルチド 1.0 mg 最終投与後の定常状態における見かけの分布容積（0 時間～168 時間後、Day 78～Day 85）] をエンドポイントから除外し、算出しなかった。変更の根拠：定常状態における見かけの分布容積の算出には終末相が必要である。試験デザインに従うと、1.0 mg 投与時の終末相のデータが収集されなかったため、1.0 mg 投与時の当該エンドポイントを算出することができなかった。
- 薬物動態の補足的エンドポイントである $V_{SS}/F_{2.4mg}$ （セマグルチド 2.4 mg 最終投与後の定常状態における見かけの分布容積）の評価期間を、（0 時間～168 時間、Day 78～Day 85）から（0 時間～1176 時間、Day 141～Day 190）に変更した。変更の根拠：見かけの分布容積の算出に、終末相すなわち 168 時間より後の評価時点を含む薬物動態プロファイル全体のデータポイントを使用するため。

本試験の盲検解除後に、以下の統計解析を追加した：

補足的解析—事後解析

- 体重がセマグルチドの曝露量に影響を与えることがこれまでに示されている。本試験では、セマグルチド 1.0 mg の最終投与からセマグルチド 2.4 mg の最終投与までの期間に体重が約 5%減少した。本試験に

おける体重の系統的な変化により、用量比のみに基づいて予測される曝露量と比べて高くなる可能性が考えられた。事前に規定した統計解析に加えて、事後的な感度分析でセマグルチド 1.0 mg とセマグルチド 2.4 mg の用量比例性を 2 つのセマグルチド製剤について別々に評価した。この感度分析では、それぞれの薬物動態プロファイル評価時の体重による調整を行った。エンドポイントである対数変換した $AUC_{0-168h,dose,SS}$ について、対数変換値を応答変数、用量を固定効果、それぞれの時点の体重の対数値を共変量として、それらを用量内に入れ子構造とした混合モデルで解析した。被験者内の繰り返し測定値に無構造共分散構造を仮定した。体重については、各用量の最終投与時又はその前の最後の利用可能な測定値を用いた。比 ($AUC_{0-168h,2.4mg,SS}/AUC_{0-168h,1.0mg,SS}$) を 95%信頼区間とともに推定した。 $C_{max,dose,ss}$ についても、同じ統計解析を実施した。

治験方法：

本試験は、単回使用ペン型注入器で皮下投与するセマグルチド製剤の薬物動態プロファイルと PDS290 ペン型注入器で皮下投与するセマグルチド製剤の薬物動態プロファイルを比較する無作為割り付け、並行群間、2 群、非盲検、反復投与、1 施設試験であった。

被験者を体重によって 2 つの層 (70.0 kg～99.9 kg 又は 100.0 kg～130.0 kg) に層別化し、各層内で単回使用ペン型注入器で皮下投与するセマグルチド製剤群又は PDS290 ペン型注入器で皮下投与するセマグルチド製剤群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。

計画及び解析された被験者数：

計 68 例のうち、34 例が単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤群、34 例が PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤群に無作為に割り付けられた。このうち、61 例が治験薬投与を完了し (単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤群 30 例、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤群 31 例)、64 例が最大の解析対象集団 (FAS) に含まれた (単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤群 33 例、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤群 31 例)。無作為割り付けされた全被験者 (68 例) が安全性解析対象集団 (SAS) に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 同意取得時点で 18 歳～65 歳の男女
- 体容量指数 (BMI)：27.0～34.9 kg/m²
- 体重：70.0 kg～130.0 kg

主な除外基準：

- 妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性、あるいは妊娠可能で効果の高い避妊法を行わない女性
- 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性がある疾患を有する被験者 (治験責任医師の判断による)
- 自己注射を行う能力又は意欲がない被験者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

単回使用ペン型注入器の製剤 (被験薬) 又は PDS290 ペン型注入器の製剤 (対照薬) のいずれかによるセマグルチド (製品コード：NNC0113-0217) の 21 回の週 1 回投与に、被験者を無作為に割り付けた。0.25 mg 週 1 回で投与を開始した後、4 週ごとに 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg (維持用量) の順に増量した。いずれの投与群においても同じ用量漸増法を用いた。可能な限り同一曜日に週 1 回、食事に関係なく 1 日のいずれの時刻でも前腹部の平坦な皮膚に皮下投与することとした。

| 治験薬 被験薬 | 用量 | ロット番号 |
|---------------------------|---------|---------|
| Semaglutide D, 0.5 mg/mL | 0.25 mg | JX51022 |
| Semaglutide D, 1.0 mg/mL | 0.5 mg | JX51021 |
| Semaglutide D, 2.0 mg/mL | 1.0 mg | JX51031 |
| Semaglutide D, 2.27 mg/mL | 1.7 mg | JX51033 |
| Semaglutide D, 3.2 mg/mL | 2.4 mg | JX51032 |

| 対照薬 | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|
| Semaglutide B, 1.0 mg/mL | 0.25 mg, 0.5 mg | JP51852 |
| Semaglutide B, 3.0 mg/mL | 1.0 mg, 1.7 mg, 2.4 mg | JP51975 |
| Semaglutide D : 単回使用ペン型注入器で投与するセマグルチド製剤 | | |
| Semaglutide B : PDS290 ペン型注入器で投与するセマグルチド製剤 | | |
| <p>治験参加期間 : 各被験者の治験参加期間は 27~30 週間であった : 本試験には、最大 3 週間のスクリーニング期間とその後の無作為割り付けが含まれた。無作為割り付け後、16 週間の用量漸増期間を含む 20 週間の投与期間 (21 回の週 1 回投与) があった。事後調査期間は 7 週間であった。</p> | | |
| <p>結果の要約及び結論 被験者背景及びベースライン特性 : 被験者背景及びベースライン特性は 2 つの投与群間で概ね同様であった。最大の解析対象集団 (FAS) に含まれた 64 例のうち、48 例 (75.0%) が男性、16 例 (25.0%) が女性であった。全被験者の平均年齢は 46.1 歳であった。すべての被験者が白人であり、民族は非ヒスパニック / 非ラテン系であった。平均体重は 96.8 kg、平均 BMI は 31.0 kg/m² であった。</p> <p>生物学的同等性の結果 : 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皮下投与を比較したところ、以下の結果が得られた。</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 2.4 mg の用量について、$AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$ 及び $C_{max,2.4mg,SS}$ の 90% 信頼区間が許容範囲である [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は 1.0539 (90% 信頼区間 : 1.0003; 1.1104) $C_{max,2.4mg,SS}$: 製剤間の比の推定値は 1.1556 (90% 信頼区間 : 1.0800; 1.2365) セマグルチド 1.0 mg の用量について、$AUC_{0-168h,1.0mg,SS}$ 及び $C_{max,1.0mg,SS}$ の 90% 信頼区間が許容範囲である [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"> $AUC_{0-168h,1.0mg,SS}$: 製剤間の比の推定値は 1.0357 (90% 信頼区間 : 0.9860; 1.0879) $C_{max,1.0mg,SS}$: 製剤間の比の推定値は 1.1014 (90% 信頼区間 : 1.0202; 1.1891) <p>その他の薬物動態及び薬力学的作用の結果 :</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチドの最高濃度到達時間、終末相消失半減期、見かけの総クリアランス及び定常状態における見かけの分布容積は、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤の 2.4 mg 投与時と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の 2.4 mg 投与時と同様であった (実測値に基づく) : <ul style="list-style-type: none"> $t_{max,2.4mg,SS}$ (中央値) : いずれの製剤でも 24 時間 $t_{1/2}$ (幾何平均) : 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤は 155 時間であったのに対し、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤は 151 時間であった。 $Cl/F_{2.4mg}$ (幾何平均) : 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤が 0.040 L/h であったのに対し、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤は 0.043 L/h であった。 $V_{ss}/F_{2.4mg}$ (幾何平均) : 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤が 9.8 L であったのに対し、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤は 11.0 L であった。 セマグルチドの最高濃度到達時間及び見かけの総クリアランスは、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤の 1.0 mg 投与時と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤での 1.0 mg 投与時と同様であった (実測値に基づく) : <ul style="list-style-type: none"> $t_{max,1.0mg,SS}$ (中央値) : 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤が 18 時間であったのに対し、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤は 24 時間であった $Cl/F_{1.0mg}$ (幾何平均) : 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤が 0.042 L/h であったのに対し、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤は 0.044 L/h であった。 | | |

- ベースラインから 21 週までの体重の平均変化率の推定値は、単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤 (-9.3%) と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤 (-9.0%) で同様であり、製剤間の違いは認められなかった。

用量比例性：

- 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いずれについても、用量の増加 (1.0 mg から 2.4 mg まで) に伴う $AUC_{0-168h,SS}$ 及び $C_{max,SS}$ の増加は、用量比例性と一致していた。

安全性の結果：

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皮下投与を比較したところ、以下の結果が得られた：

- 予期せぬ安全性及び忍容性の問題は認められなかった。
- 単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で 28 例に 135 件の有害事象が報告され、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤で 31 例に 146 件の有害事象が報告された。
- 最も高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類の胃腸障害 (基本語：悪心)、神経系障害 (基本語：頭痛) 及び代謝および栄養障害 (基本語：食欲減退) に分類されるものであった。
- 全体として、有害事象の分布について投与群間に明らかな違いは認められなかった。
- 重篤な有害事象 1 件が報告され (基本語：上室性不整脈)、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。
- 死亡例は報告されなかった。
- 注射部位反応に関連する事象が 2 件報告された。単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤で報告された 1 件 (注射部位そう痒感) は非重篤で軽度であり、回復した。当該事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。もう 1 件 (注射部位疼痛) は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- いずれの投与群でも脈拍数の増加が認められた。投与終了から 7 週後の事後調査期間には、脈拍数はベースライン値に戻っていた。
- 以下の評価項目については、臨床的に問題となる変化は認められなかった：
 - 血液学的検査及び血液生化学的検査
 - 収縮期血圧及び拡張期血圧
 - 身体所見
 - 心電図
- 抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者はいなかった。

結論：

- セマグルチドの 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。
- いずれの製剤でも同様の体重に対する効果がみられた。
- 予期せぬ安全性及び忍容性の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013 年)、必須文書の保管も含め、GCP に関する ICH ガイドライン (2016 年) 及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.1.2 有害事象に関する表

4590 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

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

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|--------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-----------|-----|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| Number of subjects | 34 | | 34 | | 68 | |
| Events | 28 (82.4) | 135 | 31 (91.2) | 146 | 59 (86.8) | 281 |
| 胃腸障害 | 22 (64.7) | 59 | 24 (70.6) | 60 | 46 (67.6) | 119 |
| 悪心 | 8 (23.5) | 10 | 11 (32.4) | 13 | 19 (27.9) | 23 |
| 消化不良 | 8 (23.5) | 10 | 8 (23.5) | 8 | 16 (23.5) | 18 |
| 下痢 | 7 (20.6) | 12 | 6 (17.6) | 8 | 13 (19.1) | 20 |
| 腹部膨満 | 7 (20.6) | 7 | 5 (14.7) | 6 | 12 (17.6) | 13 |
| 嘔吐 | 3 (8.8) | 3 | 5 (14.7) | 6 | 8 (11.8) | 9 |
| おくび | 3 (8.8) | 3 | 4 (11.8) | 4 | 7 (10.3) | 7 |
| 上腹部痛 | 2 (5.9) | 2 | 5 (14.7) | 5 | 7 (10.3) | 7 |
| 腹痛 | 4 (11.8) | 4 | 2 (5.9) | 2 | 6 (8.8) | 6 |
| 便秘 | 3 (8.8) | 3 | 2 (5.9) | 2 | 5 (7.4) | 5 |
| 口内乾燥 | 3 (8.8) | 3 | 1 (2.9) | 1 | 4 (5.9) | 4 |
| 鼓腸 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 排便回数減少 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 硬便 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 腹部不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 神経系障害 | 10 (29.4) | 22 | 17 (50.0) | 27 | 27 (39.7) | 49 |
| 頭痛 | 9 (26.5) | 19 | 13 (38.2) | 18 | 22 (32.4) | 37 |
| 浮動性めまい | 1 (2.9) | 1 | 4 (11.8) | 4 | 5 (7.4) | 5 |
| 味覚障害 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 坐骨神経痛 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 腰仙部神経根障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 体位性めまい | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (35.3) | 17 | 15 (44.1) | 21 | 27 (39.7) | 38 |
| 早期満腹 | 5 (14.7) | 5 | 9 (26.5) | 9 | 14 (20.6) | 14 |
| 無力症 | 2 (5.9) | 3 | 4 (11.8) | 4 | 6 (8.8) | 7 |
| カテーテル留置部位血腫 | 2 (5.9) | 2 | 0 | | 2 (2.9) | 2 |
| 空腹 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 疲労 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| カテーテル留置部位刺激感 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| カテーテル留置部位静脈炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 血管穿刺部位反応 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 口渇 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 口渇感減少 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位そう痒感 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注入部位血栓 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 発熱 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 10 (29.4) | 11 | 14 (41.2) | 15 | 24 (35.3) | 26 |
| 食欲減退 | 10 (29.4) | 11 | 12 (35.3) | 12 | 22 (32.4) | 23 |
| 食物渴望 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 食物嫌悪 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 食欲亢進 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (20.6) | 8 | 8 (23.5) | 9 | 15 (22.1) | 17 |
| 上咽頭炎 | 2 (5.9) | 2 | 3 (8.8) | 3 | 5 (7.4) | 5 |
| インフルエンザ | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 胃腸炎 | 0 | | 2 (5.9) | 3 | 2 (2.9) | 3 |
| 陰部ヘルペス | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 外陰腔真菌感染 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 結膜炎 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 耳感染 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 消化管感染 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:30 - taesocsum.sas/taetesocsum.txt

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

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|-----------------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|---|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| 鼻炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (8.8) | 3 | 4 (11.8) | 4 | 7 (10.3) | 7 |
| 関節痛 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 顎痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋肉痛 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 斜頸 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (8.8) | 3 | 2 (5.9) | 2 | 5 (7.4) | 5 |
| 関節損傷 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋断裂 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 誤用量投与 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 挫傷 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 四肢損傷 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 免疫系障害 | 2 (5.9) | 3 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 4 |
| 季節性アレルギー | 2 (5.9) | 3 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| しゃっくり | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 2 | 2 (2.9) | 3 |
| 冷汗 | 0 | | 1 (2.9) | 2 | 1 (1.5) | 2 |
| 皮膚障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 心臓障害 | 2 (5.9) | 2 | 0 | | 2 (2.9) | 2 |
| 上室性不整脈 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 動悸 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 多尿 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 外科および内科処置 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| デンタルケア | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 眼障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| ぶどう膜炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 血管障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 高血圧 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 希発月経 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 精神障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 不眠症 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋ジストロフィー | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:30 - taesocsum.sas/taetesocsum.txt

2: Serious adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|--------------------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|---|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| Number of subjects | 34 | | 34 | | 68 | |
| Events | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 心臟障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 上室性不整脈 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
 nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:27:32 - taesocsum.sas/tsaetesum.txt

3: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|--------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-----------|-----|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| Number of subjects | 34 | | 34 | | 68 | |
| Events | 26 (76.5) | 112 | 30 (88.2) | 119 | 56 (82.4) | 231 |
| 胃腸障害 | 22 (64.7) | 59 | 24 (70.6) | 58 | 46 (67.6) | 117 |
| 悪心 | 8 (23.5) | 10 | 10 (29.4) | 12 | 18 (26.5) | 22 |
| 消化不良 | 8 (23.5) | 10 | 8 (23.5) | 8 | 16 (23.5) | 18 |
| 下痢 | 7 (20.6) | 12 | 5 (14.7) | 7 | 12 (17.6) | 19 |
| 腹部膨満 | 7 (20.6) | 7 | 5 (14.7) | 6 | 12 (17.6) | 13 |
| 嘔吐 | 3 (8.8) | 3 | 5 (14.7) | 6 | 8 (11.8) | 9 |
| おくび | 3 (8.8) | 3 | 4 (11.8) | 4 | 7 (10.3) | 7 |
| 上腹部痛 | 2 (5.9) | 2 | 5 (14.7) | 5 | 7 (10.3) | 7 |
| 腹痛 | 4 (11.8) | 4 | 2 (5.9) | 2 | 6 (8.8) | 6 |
| 便秘 | 3 (8.8) | 3 | 2 (5.9) | 2 | 5 (7.4) | 5 |
| 口内乾燥 | 3 (8.8) | 3 | 1 (2.9) | 1 | 4 (5.9) | 4 |
| 鼓腸 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 排便回数減少 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 硬便 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 腹部不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (32.4) | 13 | 14 (41.2) | 17 | 25 (36.8) | 30 |
| 早期満腹 | 5 (14.7) | 5 | 9 (26.5) | 9 | 14 (20.6) | 14 |
| 無力症 | 2 (5.9) | 3 | 4 (11.8) | 4 | 6 (8.8) | 7 |
| 空腹 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 疲労 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 口渇 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 口渇感減少 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位そう痒感 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 神経系障害 | 10 (29.4) | 22 | 14 (41.2) | 22 | 24 (35.3) | 44 |
| 頭痛 | 9 (26.5) | 19 | 12 (35.3) | 17 | 21 (30.9) | 36 |
| 浮動性めまい | 1 (2.9) | 1 | 3 (8.8) | 3 | 4 (5.9) | 4 |
| 味覚障害 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 体位性めまい | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 10 (29.4) | 11 | 14 (41.2) | 15 | 24 (35.3) | 26 |
| 食欲減退 | 10 (29.4) | 11 | 12 (35.3) | 12 | 22 (32.4) | 23 |
| 食物渴望 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 食物嫌悪 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 食欲亢進 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 顎痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 関節痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋肉痛 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 2 | 2 (2.9) | 3 |
| 冷汗 | 0 | | 1 (2.9) | 2 | 1 (1.5) | 2 |
| 皮膚障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 多尿 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | 1 (2.9) | 2 | 1 (1.5) | 2 |
| 胃腸炎 | 0 | | 1 (2.9) | 2 | 1 (1.5) | 2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| しゃっくり | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

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

Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:33 - taesocsum.sas/taeterelatinssum.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|-----------------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|---|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| 心臓障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 動悸 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 希発月経 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋ジストロフィー | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

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

Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:33 - taesocsum.sas/taeterelatinssum.txt

4: Severe adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|--------------------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|---|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| Number of subjects | 34 | | 34 | | 68 | |
| Events | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 心臟障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 上室性不整脈 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
 nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:27:37 - taesocsum.sas/taeteseveresum.txt

5: Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|--------------------|-----------------------|----|-----------------------|----|-----------|----|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| Number of subjects | 34 | | 34 | | 68 | |
| Events | 15 (44.1) | 39 | 20 (58.8) | 54 | 35 (51.5) | 93 |
| 神経系障害 | 8 (23.5) | 17 | 13 (38.2) | 19 | 21 (30.9) | 36 |
| 頭痛 | 8 (23.5) | 16 | 11 (32.4) | 15 | 19 (27.9) | 31 |
| 坐骨神経痛 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 腰部神経根障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 体位性めまい | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 浮動性めまい | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 胃腸障害 | 7 (20.6) | 10 | 11 (32.4) | 16 | 18 (26.5) | 26 |
| 悪心 | 2 (5.9) | 2 | 5 (14.7) | 5 | 7 (10.3) | 7 |
| 下痢 | 2 (5.9) | 3 | 2 (5.9) | 2 | 4 (5.9) | 5 |
| 消化不良 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 上腹部痛 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 腹部膨満 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 便秘 | 2 (5.9) | 2 | 0 | | 2 (2.9) | 2 |
| 嘔吐 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| おくび | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 腹痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 腹部不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (5.9) | 3 | 6 (17.6) | 6 | 8 (11.8) | 9 |
| 上咽頭炎 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| インフルエンザ | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 胃腸炎 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 陰部ヘルペス | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 外陰腔真菌感染 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (5.9) | 2 | 3 (8.8) | 4 | 5 (7.4) | 6 |
| 食欲減退 | 2 (5.9) | 2 | 2 (5.9) | 2 | 4 (5.9) | 4 |
| 食物渴望 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 食物嫌悪 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (2.9) | 1 | 3 (8.8) | 4 | 4 (5.9) | 5 |
| 血管穿刺部位反応 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 発熱 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 無力症 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (8.8) | 3 | 1 (2.9) | 1 | 4 (5.9) | 4 |
| 関節損傷 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋断裂 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 挫傷 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 四肢損傷 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 顎痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格不快感 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋肉痛 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 眼障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| ぶどう膜炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 血管障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 高血圧 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 精神障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 不眠症 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:36 - taesocsum.sas/taetemoderatesum.txt

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

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|----------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|---|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| 免疫系障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 季節性アレルギー | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:36 - taesocsum.sas/taetemoderatesum.txt

6: Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|--------------------|-----------------------|----|-----------------------|----|-----------|-----|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| Number of subjects | 34 | | 34 | | 68 | |
| Events | 26 (76.5) | 95 | 28 (82.4) | 92 | 54 (79.4) | 187 |
| 胃腸障害 | 19 (55.9) | 49 | 22 (64.7) | 44 | 41 (60.3) | 93 |
| 消化不良 | 8 (23.5) | 9 | 6 (17.6) | 6 | 14 (20.6) | 15 |
| 悪心 | 6 (17.6) | 8 | 7 (20.6) | 8 | 13 (19.1) | 16 |
| 腹部膨満 | 7 (20.6) | 7 | 4 (11.8) | 4 | 11 (16.2) | 11 |
| 下痢 | 5 (14.7) | 9 | 4 (11.8) | 6 | 9 (13.2) | 15 |
| 嘔吐 | 3 (8.8) | 3 | 4 (11.8) | 4 | 7 (10.3) | 7 |
| おくび | 3 (8.8) | 3 | 3 (8.8) | 3 | 6 (8.8) | 6 |
| 上腹部痛 | 1 (2.9) | 1 | 4 (11.8) | 4 | 5 (7.4) | 5 |
| 腹痛 | 3 (8.8) | 3 | 2 (5.9) | 2 | 5 (7.4) | 5 |
| 口内乾燥 | 3 (8.8) | 3 | 1 (2.9) | 1 | 4 (5.9) | 4 |
| 鼓腸 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 便秘 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 排便回数減少 | 0 | | 2 (5.9) | 2 | 2 (2.9) | 2 |
| 硬便 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (32.4) | 16 | 14 (41.2) | 17 | 25 (36.8) | 33 |
| 早期満腹 | 5 (14.7) | 5 | 9 (26.5) | 9 | 14 (20.6) | 14 |
| 無力症 | 2 (5.9) | 3 | 3 (8.8) | 3 | 5 (7.4) | 6 |
| カテーテル留置部位血腫 | 2 (5.9) | 2 | 0 | | 2 (2.9) | 2 |
| 空腹 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 疲労 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| カテーテル留置部位刺激感 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| カテーテル留置部位静脈炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 口渇 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 口渇感減少 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位そう痒感 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 注入部位血栓 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 8 (23.5) | 9 | 11 (32.4) | 11 | 19 (27.9) | 20 |
| 食欲減退 | 8 (23.5) | 9 | 10 (29.4) | 10 | 18 (26.5) | 19 |
| 食欲亢進 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 神経系障害 | 4 (11.8) | 5 | 8 (23.5) | 8 | 12 (17.6) | 13 |
| 頭痛 | 2 (5.9) | 3 | 3 (8.8) | 3 | 5 (7.4) | 6 |
| 浮動性めまい | 1 (2.9) | 1 | 3 (8.8) | 3 | 4 (5.9) | 4 |
| 味覚障害 | 1 (2.9) | 1 | 2 (5.9) | 2 | 3 (4.4) | 3 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (14.7) | 5 | 3 (8.8) | 3 | 8 (11.8) | 8 |
| 上咽頭炎 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| インフルエンザ | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 胃腸炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 結膜炎 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 耳感染 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 消化管感染 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 鼻炎 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (5.9) | 2 | 2 (5.9) | 2 | 4 (5.9) | 4 |
| 関節痛 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 斜頸 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (5.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 3 (4.4) | 3 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| しゃっくり | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 2 | 2 (2.9) | 3 |
| 冷汗 | 0 | | 1 (2.9) | 2 | 1 (1.5) | 2 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:35 - taesocsum.sas/taetemildsum.txt

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

| | Semaglutide D, DV3396 | | Semaglutide B, PDS290 | | Total | |
|-----------------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|---|
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| 皮膚障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 免疫系障害 | 1 (2.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 3 |
| 季節性アレルギー | 1 (2.9) | 2 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 3 |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 多尿 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 1 | 2 (2.9) | 2 |
| 外科および内科処置 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| デンタルケア | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 誤用量投与 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 動悸 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 希発月経 | 0 | | 1 (2.9) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |
| 筋ジストロフィー | 1 (2.9) | 1 | 0 | | 1 (1.5) | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:27:35 - taesocsum.sas/taetemildsum.txt

2.7.6.2 NN9535-4588

2.7.6.2.1 臨床試験概要

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com | |
| 製剤： セマグルチド | |
| 有効成分： セマグルチド | |
| 試験 ID： NN9535-4588 | |
| clinicaltrials.gov identifier: NCT04152915 Paediatric status: 該当なし | UTN – U1111-1235-3506 EudraCT number – 2019-002588-92 |
| 治験の標題： DV3396 ペン型注入器のセマグルチド製剤（処方 D）とセマグルチド用 PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤との生物学的同等性を検討する試験 | |
| 治験実施施設： 本試験はドイツの医薬品開発業務受託機関の 1 施設で実施され、被験者のスクリーニング及び無作為割り付けが実施された。本試験は、医薬品開発業務受託機関の CRO ██████████により実施された。 | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。 | |
| 治験期間： 2019年11月25日～2020年5月25日 | 開発のフェーズ： 第1相 |
| Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2020年7月2日の時点での臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 | |
| 報告書作成日及び版番号： 2020年9月17日、第1.0版 | |
| 序文： セマグルチドは、2型糖尿病の治療薬としてオゼンピック®の製品名で販売されているヒト GLP-1 アナログである。オゼンピック®は欧州、米国及びその他の市場で、週1回投与を4回行うことができる複数回使用のペン型注入器（セマグルチド用 PDS290 ペン型注入器）で発売された。本製品のセマグルチド濃度は 1.34 mg/mL であり、投与容量に応じて開始用量の 0.25 mg 又は維持用量の 0.5 mg 及び 1 mg を注入することができる。 セマグルチドの皮下投与のために、単回投与用の単回使用ペン型注入器（DV3396 ペン型注入器）が開発されている。本製品は、セマグルチド注射液 0.5 mL を充填した 1.0 mL シリンジを装填している。セマグルチドの3種類の濃度（0.5、1.0 及び 2.0 mg/mL）の製剤により、それぞれ 0.25 mg、0.5 mg 又は 1 mg の用量を投与する。DV3396 ペン型注入器用に、処方 D と呼ばれる新たな単回投与用製剤が開発された。 | |
| 本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、セマグルチド 1 mg 及び 0.25 mg の用量について、単回使用ペン型注入器（以下、DV3396）で皮下投与する処方 D（濃度：2.0 mg/mL 及び 0.5 mg/mL）と、複数回使用の PDS290 ペン型注入器で投与する既承認のセマグルチド 1.34 mg/mL 製剤（処方 B）の生物学的同等性を示すことを目的として実施された。本試験のデータは、FDA 及び EMA の生物学的同等性のガイドラインに従って解析した。治験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、被験者から同意を得た。実施国の法的要件に従って、被験者には医薬品開発業務受託機関の保険を適用した。 | |

目的及びエンドポイント：

目的及びエンドポイント：

試験の主要目的及び副次的目的、及びこれらの目的を達成するために規定したエンドポイントを合わせて表 1 に示す。

表 1 – 目的及びエンドポイント

| 目的 | エンドポイント |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 1 mg の用量について、DV3396 ペン型注入器の製剤（処方 D）と、PDS290 ペン型注入器の既承認製剤（処方 B）の皮下投与時の生物学的同等性を検証する <p>副次的目的</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 0.25 mg の用量について、DV3396 ペン型注入器の製剤（処方 D）と、PDS290 ペン型注入器の既承認製剤（処方 B）の皮下投与時の生物学的同等性を検証する | <p>プライマリーエンドポイント</p> <p>以下のプライマリーエンドポイントをセマグルチド 1 mg の皮下投与後 0～840 時間の血漿中濃度－時間曲線から求めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-last,sema,1\text{ mg}}$：6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときの、投与後 0 時間～最終定量可能時点までの血漿中セマグルチド濃度－時間曲線下面積 $C_{max,sema,1\text{ mg}}$：6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときの投与後の最高血漿中セマグルチド濃度 <p>セカンダリーエンドポイント</p> <p><u>検証的セカンダリーエンドポイント</u></p> <p>以下のエンドポイントをセマグルチド 0.25 mg の最終皮下投与後 0～168 時間（Day 22～29）の定常状態での血漿中濃度－時間曲線から求めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-168h,sema,0.25\text{ mg, SS}}$：0.25 mg の最終投与後、定常状態における投与後 0～168 時間の血漿中セマグルチド濃度－時間曲線下面積 $C_{max,sema,0.25\text{ mg, SS}}$：0.25 mg の最終投与後、定常状態における最高血漿中セマグルチド濃度（0～168 時間） <p><u>補足的セカンダリーエンドポイント</u></p> <p><u>薬物動態エンドポイント</u></p> <p>6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときの投与後 0～840 時間（Day 43～78）までの血漿中セマグルチド濃度－時間曲線に基づき薬物動態に関する 3 つの補足的セカンダリーエンドポイントを求め、セマグルチド 0.25 mg の最終皮下投与後の定常状態における投与後 0～168 時間（Day 22～29）の血漿中セマグルチド濃度－時間曲線に基づき薬物動態に関する補足的エンドポイントを 1 つ求めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> $AUC_{0-\infty,sema,1\text{ mg}}$：6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときの投与後 0 時間～無限大時間までのセマグルチド濃度－時間曲線下面積 $t_{max,sema,1\text{ mg}}$：6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときの投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間 $t_{1/2,sema,1\text{ mg}}$：6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときのセマグルチドの終末相消失半減期 $t_{max,sema,0.25\text{ mg, SS}}$：セマグルチド 0.25 mg の最終皮下投与後の定常状態での最高血漿中セマグルチド濃度到達時間 |

統計手法：**● 解析対象集団**

治験実施計画書及び統計解析計画書において、以下の解析対象集団を定義した：

最大の解析対象集団 (FAS)：無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回受けた被験者。例外的な場合には被験者をFASから除外することを認めた。その場合、除外する正当な理由を文書化した。被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。

安全性解析対象集団 (SAS)：治験薬の投与を少なくとも1回受けた被験者。被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。

● 被験者数の算出

セマグルチド 1 mg (主要目的) 及び 0.25 mg (副次的目的) の両方の投与量において、DV3396 ペン型注入器の製剤 (処方 D) と、PDS290 ペン型注入器の製剤 (処方 B) との生物学的同等性を示すための検出力を少なくとも 90% 確保できるように被験者数を算出した。

これらの用量の生物学的同等性の検定を固定順序 (最初に 1 mg の比較、その後に 0.25 mg の比較) で行う階層的検定手順を用いることにより、検定全体の第一種の過誤確率を 5% に制御した。この順序のいずれの段階でも、生物学的同等性が検証されるためには、その用量における AUC 及び C_{max} の両方で製剤間の比の両側 90% 信頼区間 (CI) が完全に許容範囲内 [0.80; 1.25] にある必要があり、さらに、階層検定の上位に位置する用量でも生物学的同等性が検証されている必要がある。これは、各エンドポイント ($AUC_{0-last,sema,1\text{ mg}}$ 、 $C_{max,sema,1\text{ mg}}$ 、 $AUC_{0-168h,sema,0.25\text{ mg,SS}}$ 及び $C_{max,sema,0.25\text{ mg,SS}}$) について、帰無仮説及び対立仮説を 1) H_0 ：製剤間の比 ≥ 1.25 及び H_A ：製剤間の比 < 1.25 、ならびに 2) H_0 ：製剤間の比 ≤ 0.80 及び H_A ：製剤間の比 > 0.80 とする 2 つの片側仮説検定を実施することと等しい。2 つの片側検定の各々について、第一種の過誤率を 5% とした。対数スケールでの標準偏差を 0.15、製剤間の比を 1.075 と仮定すると、2 つの用量のいずれにおいても生物学的同等性を検証するための検出力 90% を確保するには、54 例の完了例が必要であった。脱落例を考慮し (脱落率を 20% と予想)、68 例の被験者を無作為割り付けすることとした。

● 統計解析**プライマリーエンドポイント**

プライマリーエンドポイントは、6 週間の用量漸増期間後にセマグルチド 1 mg を 1 回皮下投与したときの投与後 0~840 時間の血漿中セマグルチド濃度-時間曲線から求めた。算出には、最終投与からの実際の時間を用いた。 $AUC_{0-last,sema,1\text{ mg}}$ は線形台形法により算出した。

$AUC_{0-last,sema,1\text{ mg}}$ 及び $C_{max,sema,1\text{ mg}}$ は対数変換し、製剤を固定効果とし、ベースラインの体重の対数値を共変量とする正規線形モデルで個別に解析した。

エンドポイントの対数値における製剤間の差の推定値及びその両側 90% 信頼区間を元のスケールに変換し、製剤間の比の推定値及びその両側 90% 信頼区間として提示した。1 mg における生物学的同等性は、階層的検定手法に従い、 $AUC_{0-last,sema,1\text{ mg}}$ 及び $C_{max,sema,1\text{ mg}}$ の両方において、製剤間の比の両側 90% 信頼区間が生物学的同等性の許容範囲内 [0.80; 1.25] にある場合に検証されることとした。

セマグルチド 1 mg の皮下投与を受けなかった被験者は本解析から除外した。

セカンダリーエンドポイント**検証的セカンダリーエンドポイント**

検証的セカンダリーエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様の方法だが、セマグルチド 0.25 mg の最終皮下投与後 0~168 時間の血漿中濃度-時間曲線を用いて求めた。

検証的セカンダリーエンドポイントの統計解析は、プライマリーエンドポイントと同じ方法を用いた。

計画された 0.25 mg の全 4 回の投与を受けなかった被験者は本解析から除外した。

補足的セカンダリーエンドポイント**薬物動態エンドポイント**

$AUC_{0-\infty,sema,1\text{ mg}}$ は、 $AUC_{0-last,sema,1\text{ mg}}$ と $AUC_{last-\infty,sema,1\text{ mg}}$ により推定した。なお、 $AUC_{last-\infty,sema,1\text{ mg}}$ は、終末相半減期の推定値と最終定量可能時点における濃度の予測値から推定した。 $AUC_{0-\infty,sema,1\text{ mg}}$ は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。

$t_{max,sema,1\text{ mg}}$ は、セマグルチド 1 mg の皮下投与から最高濃度に達するまでの実際の時間として算出した。

$t_{1/2,sema,1mg}$ は、セマグルチド 1 mg の濃度-時間曲線の終末相における対数線形回帰により推定した λz を用い、 $t_{1/2}=\log(2)/\lambda z$ として求めた。

$t_{max,sema,0.25mg,SS}$ は、定常状態においてセマグルチド 0.25 mg の皮下投与から最高濃度に達するまでの実際的时间として算出した。

治験方法：

本試験は、過体重又は肥満の全般的に健康な男女を対象として、DV3396 ペン型注入器の製剤（処方 D）と、セマグルチド用 PDS290 ペン型注入器の既承認製剤（処方 B）の薬物動態特性を比較する、1施設、並行群間、無作為割り付け、反復投与、非盲検試験であった。体重について投与群間の比較可能性を担保するため、体重（65.0～97.4 kg 又は 97.5～130.0 kg）を因子とする層別無作為割り付けを行った。

被験者を、DV3396 ペン型注入器（処方 D）又は PDS290 ペン型注入器（処方 B）のいずれかによるセマグルチドの皮下投与に 1:1 の割合で無作為に割り付けた（来院 2）。本試験では、スクリーニング来院（来院 1）と、セマグルチド 0.25 mg の初回投与及び薬物動態解析用検体採取の来院（来院 2）、その後の投与来院（来院 3 及び 4）、0.25 mg の最終投与及び薬物動態解析用検体採取の来院（来院 5）、薬物動態解析用検体採取の来院（来院 6～9）、薬物動態解析用検体採取を含む 0.5 mg 投与の来院（来院 10）、投与来院（来院 11）を含む 6 週間の用量漸増、1 mg の投与と薬物動態解析用検体採取の来院（来院 12）、薬物動態解析用検体採取の来院（来院 13～22）ならびにセマグルチド最終投与から 5 週間後の薬物動態解析用検体採取を含む事後調査来院（来院 23）を実施した。

DV3396 ペン型注入器により投与する処方 D 又は PDS290 ペン型注入器により投与する処方 B は、セマグルチド 0.25 mg を 4 回（4 週間）投与した後、0.5 mg を 2 回（2 週間）、1 mg を 1 回（1 週間）投与した。

計画及び解析された被験者数：

68 例が計画どおりに無作為割り付けされ、35 例が DV3396 ペン型注入器により投与する処方 D に、33 例が PDS290 ペン型注入器により投与する処方 B に割り付けられた。66 例が試験を完了した。

試験実施中、2 例（各群 1 例）が無作為割り付け後に医師の判断により試験を中止した。このため、66 例が最大の解析対象集団（FAS）に含まれ、68 例が安全性解析対象集団（SAS）に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 同意取得時点で 18 歳～65 歳の男女
- スクリーニング時の体容量指数（BMI）が 25.0～34.9 kg/m²
- 体重：65.0～130.0 kg
- 既往歴、身体所見、ならびにスクリーニング来院時に実施したバイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、治験責任医師により全般的に健康と判断される被験者

主な除外基準：

- 妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性、あるいは妊娠可能で効果の高い避妊法を行わない女性
- 被験者の安全を脅かしたり、結果の評価を妨げたり、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）
- 常用しているビタミン類、局所用薬、有効性の高い避妊薬、パラセタモール及びアセチルサリチル酸の随時使用（最後の 2 つについては、スクリーニング前 24 時間以内の使用は認められない）を除き、スクリーニング前の 14 日以内に処方薬又は市販薬を使用した被験者
- 以下のいずれかに定義されるアルコール乱用又は摂取
 - スクリーニング前 1 年以内のアルコール乱用歴を有する又は疑われる被験者（男性は 1 日平均 24 g、女性は 1 日平均 12 g を超えるアルコールを日常的に摂取していることと定義）
 - スクリーニング時のアルコール検査が陽性
- 以下のいずれかに定義される薬物乱用又は摂取
 - スクリーニング前 1 年以内の薬物・化学物質の乱用歴を有する又は疑われる被験者
 - スクリーニング時の薬物検査が陽性

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬

濃度が 0.5 mg/mL、1.0 mg/mL 及び 2.0 mg/mL のセマグルチド〔治験薬（被験薬）〕を、DV3396 ペン型注入器を用いてそれぞれ 0.25 mg、0.5 mg 及び 1 mg 皮下投与した。

| 治験薬 | 用量 | ロット番号 | 有効期限 |
|-----------------------------|----------------|---------|--------------------------|
| 処方 D ^a 0.5 mg/mL | 0.25 mg (単回投与) | JX51022 | 2021年1月7日 ^b |
| 処方 D ^a 1.0 mg/mL | 0.5 mg (単回投与) | JX51021 | 2021年1月4日 ^c |
| 処方 D ^a 2.0 mg/mL | 1 mg (単回投与) | JX51031 | 2020年12月30日 ^d |

^a処方 D : DV3396 ペン型注入器用に開発されたセマグルチド製剤の名称
^b本ロットの有効期限は 2020 年 3 月 7 日から延長された。
^c本ロットの有効期限は 2020 年 3 月 4 日から延長された。
^d本ロットの有効期限は 2020 年 2 月 29 日から延長された。

対照薬
濃度が 1.34 mg/mL のセマグルチド [オゼンピック皮下注、治験薬 (対照薬)] を、PDS290 ペン型注入器を用いて 0.25 mg、0.5 mg 及び 1 mg 皮下投与した。

| 治験薬 | 用量 | ロット番号 | 有効期限 |
|------------------------------|-------------------------------|---------|------------|
| 処方 B ^a 1.34 mg/mL | 0.25 mg、0.5 mg、1 mg (選択可能) | HP50895 | 2020年10月9日 |

^a処方 B : PDS290 ペン型注入器で投与するセマグルチド製剤の名称

治験参加期間 :
各被験者の予定治験参加期間はスクリーニングから事後調査までの 80~99 日間とした。

結果の要約及び結論
被験者背景及びベースライン特性 :
2 つの製剤間で被験者背景及びベースライン特性は同様であった。被験者の約 21% が女性、1 例を除く全例 (98.5%) が白人であった。平均年齢は 44.3 歳、平均体重は 86.8 kg、平均 BMI は 28.1 kg/m² であった。3 例の被験者が、感染症および寄生虫症 (2 例) 及び心臓障害 (1 例) に関連する既往歴を報告していた。

薬物動態の結果 :

- DV3396 ペン型注入器による処方 D の皮下投与と、PDS290 ペン型注入器による処方 B の皮下投与を比較した結果、以下の結論が得られた。
 - セマグルチド 1 mg では、AUC_{0-last,sema,1mg} の製剤間の比の 90%信頼区間は許容範囲内 [0.80;1.25] にあったが、C_{max,sema,1mg} では、製剤間の比の 90%信頼区間は許容範囲内 [0.80; 1.25] になかったことから、生物学的同等性は検証されなかった。
 - AUC_{0-last,sema,1mg} : 製剤間の比の推定値は 1.10 (90%信頼区間 : 1.04; 1.17)
 - C_{max,sema,1mg} : 製剤間の比の推定値は 1.27 (90%信頼区間 : 1.20; 1.34)
 - セマグルチド 0.25 mg では、階層的検定手法を用いたことから、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 mg において生物学的同等性が検証されなかったため)。しかし、AUC_{0-168h,sema,0.25mg,SS} 及び C_{max,sema,0.25mg,SS} のいずれについても、製剤間の比の 90%信頼区間は許容範囲内 [0.80; 1.25] であった。
 - AUC_{0-168h,sema,0.25mg,SS} : 製剤間の比の推定値は 1.08 (90%信頼区間 : 1.03; 1.13)
 - C_{max,sema,0.25mg,SS} : 製剤間の比の推定値は 1.10 (90%信頼区間 : 1.05; 1.15)
 - AUC_{0-∞,sema,1mg} の幾何平均は、PDS290 ペン型注入器を用いて投与した処方 B (8477 nmol*h/L) と比較して DV3396 ペン型注入器で投与した処方 D (9527 nmol*h/L) で高かった。
 - t_{max,sema,1mg} の中央値及び t_{max,sema,0.25mg,SS} の中央値は、PDS290 ペン型注入器を用いて投与した処方 B と比較して DV3396 ペン型注入器で投与した処方 D で早かった。
 - t_{1/2,sema,1mg} の幾何平均は、2 つの製剤間で同様であった。

安全性の結果 :

- DV3396 ペン型注入器により投与した処方 D、又は PDS290 ペン型注入器により投与した処方 B に関連する安全性上の懸念は特定されなかった。
- 重篤な有害事象、死亡及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。

- 治験薬投与下で発現した有害事象が 62 例 (91.2%) に 237 件報告された。有害事象が発現した被験者の割合は両製剤で同様であった。しかし、PDS290 ペン型注入器により処方 B を投与した被験者と比較して DV3396 ペン型注入器により処方 D を投与した被験者でより多くの事象が報告された。
- 報告された有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。3 件の事象 (DV3396 ペン型注入器により処方 D を投与した被験者で発現した 2 件及び PDS290 ペン型注入器により処方 B を投与した被験者で発現した 1 件) を除くすべての事象が回復と報告された。最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の器官別大分類の事象であり、次いで神経系障害、代謝および栄養障害であった。これらの器官別大分類における基本語別の有害事象で最も高頻度で報告された事象は悪心、頭痛及び食欲減退であった。
- DV3396 ペン型注入器により投与した処方 D で 3 件の注射部位反応が報告され、いずれも軽度から中等度で、非重篤であり、回復と報告された。
- 過敏症反応が 1 件報告されたが、本事象は回復し、その後の投与時に再発はみられなかった。
- 以下の項目に関する臨床的に問題となる影響はなかった。
 - バイタルサイン (脈拍、血圧及び体温)
 - 身体所見
 - 心電図
 - 安全性の臨床検査パラメータ (血液学的検査、生化学的検査、尿検査)
- 抗セマグルチド抗体が発現した被験者はいなかった。

結論：

- DV3396 ペン型注入器で投与した製剤 (処方 D) 1 mg と、PDS290 ペン型注入器で投与した製剤 (処方 B、既承認製剤) 1 mg の生物学的同等性は検証されなかった。AUC の製剤間の比の 90%信頼区間は許容範囲内 [0.80; 1.25] であったが、 C_{max} の製剤間の比の推定値 (1.27) は許容範囲上限を超えていた。
- 1 mg の生物学的同等性が検証されなかったため、0.25 mg のセマグルチドでは生物学的同等性に関する検証的検定が行われなかった。しかし、AUC 及び C_{max} とともに製剤間の比の 90%信頼区間は許容範囲内 [0.80; 1.25] であった。
- DV3396 ペン型注入器を用いて投与する新規のセマグルチド皮下投与製剤 (処方 D) の安全性プロファイルは、セマグルチド皮下投与で確立されている安全性プロファイルと一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月。第 64 回 WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil で最後の改訂が行われた。)、必須文書の保管も含め ICH の医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (2016)、及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.2.2 有害事象に関する表

NN9535-4588 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

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

| | SEMAGLUTIDE D, DV3396 | | | SEMAGLUTIDE B, PDS290 | | | Total | | |
|--------------------|--------------------------|-----|---|--------------------------|-----|---|-----------|-----|---|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| Number of subjects | 35 | | | 33 | | | 68 | | |
| Events | 32 (91.4) | 143 | | 30 (90.9) | 94 | | 62 (91.2) | 237 | |
| 胃腸障害 | 25 (71.4) | 59 | | 19 (57.6) | 38 | | 44 (64.7) | 97 | |
| 悪心 | 9 (25.7) | 11 | | 8 (24.2) | 13 | | 17 (25.0) | 24 | |
| 嘔吐 | 8 (22.9) | 9 | | 4 (12.1) | 7 | | 12 (17.6) | 16 | |
| 下痢 | 7 (20.0) | 9 | | 4 (12.1) | 5 | | 11 (16.2) | 14 | |
| 消化不良 | 6 (17.1) | 7 | | 4 (12.1) | 4 | | 10 (14.7) | 11 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (14.3) | 7 | | 1 (3.0) | 1 | | 6 (8.8) | 8 | |
| 便秘 | 3 (8.6) | 3 | | 3 (9.1) | 4 | | 6 (8.8) | 7 | |
| 上腹部痛 | 2 (5.7) | 3 | | 2 (6.1) | 2 | | 4 (5.9) | 5 | |
| 腹痛 | 3 (8.6) | 4 | | 0 (0.0) | 0 | | 3 (4.4) | 4 | |
| おくび | 3 (8.6) | 3 | | 0 (0.0) | 0 | | 3 (4.4) | 3 | |
| 腹部膨満 | 2 (5.7) | 2 | | 1 (3.0) | 1 | | 3 (4.4) | 3 | |
| 鼓腸 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 硬便 | 0 (0.0) | 0 | | 1 (3.0) | 1 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 神経系障害 | 17 (48.6) | 29 | | 13 (39.4) | 16 | | 30 (44.1) | 45 | |
| 頭痛 | 17 (48.6) | 26 | | 12 (36.4) | 15 | | 29 (42.6) | 41 | |
| 坐骨神経痛 | 1 (2.9) | 2 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 2 | |
| 起立不耐性 | 0 (0.0) | 0 | | 1 (3.0) | 1 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 浮動性めまい | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 代謝および栄養障害 | 18 (51.4) | 19 | | 18 (54.5) | 18 | | 36 (52.9) | 37 | |
| 食欲減退 | 18 (51.4) | 19 | | 18 (54.5) | 18 | | 36 (52.9) | 37 | |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (22.9) | 11 | | 6 (18.2) | 7 | | 14 (20.6) | 18 | |
| 上咽頭炎 | 8 (22.9) | 10 | | 5 (15.2) | 5 | | 13 (19.1) | 15 | |
| カテーテル留置部位感染 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 | | 1 (3.0) | 1 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 | | 1 (3.0) | 1 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (22.9) | 11 | | 5 (15.2) | 6 | | 13 (19.1) | 17 | |
| 疲労 | 3 (8.6) | 3 | | 3 (9.1) | 3 | | 6 (8.8) | 6 | |
| カテーテル留置部位関連反応 | 2 (5.7) | 2 | | 1 (3.0) | 2 | | 3 (4.4) | 4 | |
| 注射部位反応 | 3 (8.6) | 3 | | 0 (0.0) | 0 | | 3 (4.4) | 3 | |
| 早期満腹 | 1 (2.9) | 1 | | 1 (3.0) | 1 | | 2 (2.9) | 2 | |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (14.3) | 6 | | 4 (12.1) | 4 | | 9 (13.2) | 10 | |
| 背部痛 | 4 (11.4) | 4 | | 2 (6.1) | 2 | | 6 (8.8) | 6 | |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 | | 1 (3.0) | 1 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 頸部脊柱管狭窄症 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 腱痛 | 0 (0.0) | 0 | | 1 (3.0) | 1 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (5.7) | 2 | | 2 (6.1) | 2 | | 4 (5.9) | 4 | |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 0 | | 2 (6.1) | 2 | | 2 (2.9) | 2 | |
| 咳嗽 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 鼻出血 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 臨床検査 | 2 (5.7) | 3 | | 1 (3.0) | 1 | | 3 (4.4) | 4 | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (2.9) | 1 | | 1 (3.0) | 1 | | 2 (2.9) | 2 | |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.9) | 2 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 2 | |
| そう痒症 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |
| 紅斑 | 1 (2.9) | 1 | | 0 (0.0) | 0 | | 1 (1.5) | 1 | |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:20:00 - taesocsum.sas/taesocsum.txt

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

| | SEMAGLUTIDE D, DW3396 | | | SEMAGLUTIDE B, PDS290 | | | Total | | |
|---------------|--------------------------|--------|---|--------------------------|--------|---|-------|--------|---|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (3.0) | 1 | 1 | (1.5) | 1 |
| 耳痛 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (3.0) | 1 | 1 | (1.5) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (3.0) | 1 | 1 | (1.5) | 1 |
| 靱帯断裂 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (3.0) | 1 | 1 | (1.5) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (2.9) | 1 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (1.5) | 1 |
| 不正子宮出血 | 1 | (2.9) | 1 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (1.5) | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:20:00 - taesocsum.sas/taesocsum.txt

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - treatment-emergent - summary - safety analysis set

| | SEMAGLUTIDE D, DV3396 | | | SEMAGLUTIDE B, PDS290 | | | Total | | |
|--------------------|--------------------------|-----|----|--------------------------|-----|----|---------------|-----|----|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| Number of subjects | 35 | | | 33 | | | 68 | | |
| Events | 30 (85.7) 113 | | | 26 (78.8) 76 | | | 56 (82.4) 189 | | |
| 胃腸障害 | 25 (71.4) | | 59 | 19 (57.6) | | 38 | 44 (64.7) | | 97 |
| 悪心 | 9 (25.7) | | 11 | 8 (24.2) | | 13 | 17 (25.0) | | 24 |
| 嘔吐 | 8 (22.9) | | 9 | 4 (12.1) | | 7 | 12 (17.6) | | 16 |
| 下痢 | 7 (20.0) | | 9 | 4 (12.1) | | 5 | 11 (16.2) | | 14 |
| 消化不良 | 6 (17.1) | | 7 | 4 (12.1) | | 4 | 10 (14.7) | | 11 |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (14.3) | | 7 | 1 (3.0) | | 1 | 6 (8.8) | | 8 |
| 便秘 | 3 (8.6) | | 3 | 3 (9.1) | | 4 | 6 (8.8) | | 7 |
| 上腹部痛 | 2 (5.7) | | 3 | 2 (6.1) | | 2 | 4 (5.9) | | 5 |
| 腹痛 | 3 (8.6) | | 4 | 0 (0.0) | | 0 | 3 (4.4) | | 4 |
| おくび | 3 (8.6) | | 3 | 0 (0.0) | | 0 | 3 (4.4) | | 3 |
| 腹部膨満 | 2 (5.7) | | 2 | 1 (3.0) | | 1 | 3 (4.4) | | 3 |
| 鼓腸 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 硬便 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 18 (51.4) | | 19 | 18 (54.5) | | 18 | 36 (52.9) | | 37 |
| 食欲減退 | 18 (51.4) | | 19 | 18 (54.5) | | 18 | 36 (52.9) | | 37 |
| 神経系障害 | 15 (42.9) | | 23 | 11 (33.3) | | 13 | 26 (38.2) | | 36 |
| 頭痛 | 15 (42.9) | | 22 | 10 (30.3) | | 12 | 25 (36.8) | | 34 |
| 起立不耐性 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 浮動性めまい | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (17.1) | | 7 | 4 (12.1) | | 4 | 10 (14.7) | | 11 |
| 疲労 | 3 (8.6) | | 3 | 3 (9.1) | | 3 | 6 (8.8) | | 6 |
| 注射部位反応 | 3 (8.6) | | 3 | 0 (0.0) | | 0 | 3 (4.4) | | 3 |
| 早期満腹 | 1 (2.9) | | 1 | 1 (3.0) | | 1 | 2 (2.9) | | 2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (5.7) | | 2 | 1 (3.0) | | 1 | 3 (4.4) | | 3 |
| 背部痛 | 2 (5.7) | | 2 | 0 (0.0) | | 0 | 2 (2.9) | | 2 |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.9) | | 2 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 2 |
| そう痒症 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 紅斑 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 耳痛 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 臨床検査 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |

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

Relationship to trial product semaglutide is based on investigator(s)'s assessment.

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er

04JUN2021:05:20:02 - taesocsum.sas/taeterelatsemasum.txt

3: Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | SEMAGLUTIDE D, DV3396 | | | SEMAGLUTIDE B, PDS290 | | | Total | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|-----|---|--------------------------|-----|---|-----------|-----|---|----|--|--|-----------|--|--|----|--|--|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E | | | | | | | | | |
| Number of subjects | 35 | | | 33 | | | 68 | | | | | | | | | | | |
| Events | 22 (62.9) | | | 44 | | | 17 (51.5) | | | 30 | | | 39 (57.4) | | | 74 | | |
| 胃腸障害 | 15 (42.9) | | | 20 | | | 8 (24.2) | | | 12 | | | 23 (33.8) | | | 32 | | |
| 嘔吐 | 8 (22.9) | | | 9 | | | 4 (12.1) | | | 5 | | | 12 (17.6) | | | 14 | | |
| 悪心 | 5 (14.3) | | | 5 | | | 3 (9.1) | | | 4 | | | 8 (11.8) | | | 9 | | |
| 消化不良 | 2 (5.7) | | | 2 | | | 1 (3.0) | | | 1 | | | 3 (4.4) | | | 3 | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (5.7) | | | 2 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 2 (2.9) | | | 2 | | |
| 下痢 | 2 (5.7) | | | 2 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 2 (2.9) | | | 2 | | |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (3.0) | | | 1 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 便秘 | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (3.0) | | | 1 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 神経系障害 | 9 (25.7) | | | 12 | | | 7 (21.2) | | | 10 | | | 16 (23.5) | | | 22 | | |
| 頭痛 | 9 (25.7) | | | 12 | | | 7 (21.2) | | | 10 | | | 16 (23.5) | | | 22 | | |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (8.6) | | | 3 | | | 5 (15.2) | | | 5 | | | 8 (11.8) | | | 8 | | |
| 上咽頭炎 | 3 (8.6) | | | 3 | | | 4 (12.1) | | | 4 | | | 7 (10.3) | | | 7 | | |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (3.0) | | | 1 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (8.6) | | | 3 | | | 1 (3.0) | | | 1 | | | 4 (5.9) | | | 4 | | |
| 背部痛 | 2 (5.7) | | | 2 | | | 1 (3.0) | | | 1 | | | 3 (4.4) | | | 3 | | |
| 頸部脊柱管狭窄症 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (5.7) | | | 2 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 2 (2.9) | | | 2 | | |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 注射部位反応 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | | | 0 | | | 2 (6.1) | | | 2 | | | 2 (2.9) | | | 2 | | |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | | | 0 | | | 2 (6.1) | | | 2 | | | 2 (2.9) | | | 2 | | |
| 臨床検査 | 1 (2.9) | | | 2 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 2 | | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 鼻出血 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |
| 紅斑 | 1 (2.9) | | | 1 | | | 0 (0.0) | | | 0 | | | 1 (1.5) | | | 1 | | |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:20:03 - taesocsum.sas/taetemoderatesum.txt

4: Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - safety analysis set

| | SEMAGLUTIDE D, DV3396 | | | SEMAGLUTIDE B, PDS290 | | | Total | | |
|--------------------|--------------------------|-----|----|--------------------------|-----|----|-----------|-----|-----|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| Number of subjects | 35 | | | 33 | | | 68 | | |
| Events | 29 (82.9) | | 99 | 29 (87.9) | | 64 | 58 (85.3) | | 163 |
| 胃腸障害 | 20 (57.1) | | 39 | 17 (51.5) | | 26 | 37 (54.4) | | 65 |
| 悪心 | 5 (14.3) | | 6 | 7 (21.2) | | 9 | 12 (17.6) | | 15 |
| 下痢 | 6 (17.1) | | 7 | 4 (12.1) | | 5 | 10 (14.7) | | 12 |
| 消化不良 | 5 (14.3) | | 5 | 3 (9.1) | | 3 | 8 (11.8) | | 8 |
| 胃食道逆流性疾患 | 4 (11.4) | | 5 | 1 (3.0) | | 1 | 5 (7.4) | | 6 |
| 便秘 | 3 (8.6) | | 3 | 2 (6.1) | | 3 | 5 (7.4) | | 6 |
| 上腹部痛 | 2 (5.7) | | 3 | 1 (3.0) | | 1 | 3 (4.4) | | 4 |
| 腹痛 | 3 (8.6) | | 4 | 0 (0.0) | | 0 | 3 (4.4) | | 4 |
| おくび | 3 (8.6) | | 3 | 0 (0.0) | | 0 | 3 (4.4) | | 3 |
| 腹部膨満 | 2 (5.7) | | 2 | 1 (3.0) | | 1 | 3 (4.4) | | 3 |
| 嘔吐 | 0 (0.0) | | 0 | 2 (6.1) | | 2 | 2 (2.9) | | 2 |
| 鼓腸 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 硬便 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 18 (51.4) | | 19 | 16 (48.5) | | 16 | 34 (50.0) | | 35 |
| 食欲減退 | 18 (51.4) | | 19 | 16 (48.5) | | 16 | 34 (50.0) | | 35 |
| 神経系障害 | 12 (34.3) | | 17 | 6 (18.2) | | 6 | 18 (26.5) | | 23 |
| 頭痛 | 11 (31.4) | | 14 | 5 (15.2) | | 5 | 16 (23.5) | | 19 |
| 坐骨神経痛 | 1 (2.9) | | 2 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 2 |
| 起立不耐性 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 浮動性めまい | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (17.1) | | 9 | 5 (15.2) | | 6 | 11 (16.2) | | 15 |
| 疲労 | 3 (8.6) | | 3 | 3 (9.1) | | 3 | 6 (8.8) | | 6 |
| カテーテル留置部位関連反応 | 2 (5.7) | | 2 | 1 (3.0) | | 2 | 3 (4.4) | | 4 |
| 早期満腹 | 1 (2.9) | | 1 | 1 (3.0) | | 1 | 2 (2.9) | | 2 |
| 注射部位反応 | 2 (5.7) | | 2 | 0 (0.0) | | 0 | 2 (2.9) | | 2 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (14.3) | | 8 | 2 (6.1) | | 2 | 7 (10.3) | | 10 |
| 上咽頭炎 | 5 (14.3) | | 7 | 1 (3.0) | | 1 | 6 (8.8) | | 8 |
| カテーテル留置部位感染 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (8.6) | | 3 | 3 (9.1) | | 3 | 6 (8.8) | | 6 |
| 背部痛 | 2 (5.7) | | 2 | 1 (3.0) | | 1 | 3 (4.4) | | 3 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 腱痛 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.9) | | 1 | 2 (6.1) | | 2 | 3 (4.4) | | 3 |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | | 0 | 2 (6.1) | | 2 | 2 (2.9) | | 2 |
| 咳嗽 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 臨床検査 | 1 (2.9) | | 1 | 1 (3.0) | | 1 | 2 (2.9) | | 2 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 耳痛 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 靭帯断裂 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (3.0) | | 1 | 1 (1.5) | | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |
| 不正子宮出血 | 1 (2.9) | | 1 | 0 (0.0) | | 0 | 1 (1.5) | | 1 |

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

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:20:04 - taesocsum.sas/taetemildsum.txt

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

| | SEMAGLUTIDE D, DW3396 | | | SEMAGLUTIDE B, PDS290 | | | Total | | |
|-------------|--------------------------|--------|---|--------------------------|--------|---|-------|--------|---|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (2.9) | 1 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (1.5) | 1 |
| そう痒症 | 1 | (2.9) | 1 | 0 | (0.0) | 0 | 1 | (1.5) | 1 |

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
 nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:20:04 - taesocsum.sas/taetemildsum.txt

2.7.6.3 NN9536-4455

2.7.6.3.1 臨床試験概要

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com | |
| 製剤： 週 1 回皮下注射用セマグルチド 2.4 mg（体重管理） | |
| 有効成分： セマグルチド | |
| 試験 ID： NN9536-4455 | |
| clinicaltrials.gov identifier: NCT03842202 Paediatric status: Not applicable | UTN – U1111-1215-9915 IND number – 126,360 EudraCT number – 2018-002497-42 |
| 治験の標題： 肥満被験者の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 | |
| 治験責任医師名： 以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に任命された。 [Redacted] [Redacted] | |
| 治験実施施設： 本試験は以下の 1 施設で実施された。 [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] Germany | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。 | |
| 治験期間： 開始日：2019年2月15日 終了日：2019年11月4日 | 開発のフェーズ： 第1相 |
| Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2020年1月22日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 | |
| 報告書作成日： 2020年4月23日 | |

本試験の科学的背景及び根拠：

セマグルチドは、ノボ ノルディスクによって開発が行われているグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬である。セマグルチドは現在、EU 及びその他の地域で、Ozempic (オゼンピック)[®]の商品名にて、2型糖尿病 (T2D) 治療薬として 0.5 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与が承認されている。セマグルチドの 2.4 mg 週 1 回皮下投与は、体重管理を目的とした第 3 相開発プログラムで現在評価中である。

胃内容排出の遅延は GLP-1 アナログの作用として知られており、併用した他の経口薬の吸収に影響を与える可能性がある。本試験では、肥満被験者を対象として、セマグルチド 2.4 mg が胃内容排出に与える影響を検討した。さらに、セマグルチド 2.4 mg が食欲、自由裁量の食事によるエネルギー摂取量及び食事に対する渴望に与える影響を評価した。

本試験は、長期体重管理を目的とするセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム (NN9536) の一環として実施した。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から同意を取得した。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：**主要目的：**

- 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。

副次的目的：

- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与が自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に及ぼす影響をプラセボと比較する。
- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与が食欲に及ぼす影響をプラセボと比較する。

探索的目的：

- セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与が食行動のコントロールに及ぼす影響をプラセボと比較する。

治験方法：

本試験は、肥満被験者〔体容量指数 (BMI) 30~45 kg/m²〕を対象としてセマグルチド 2.4 mg の薬力学的 (PD) 作用を検討する 1 施設、無作為割り付け、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者をセマグルチド又はプラセボの 20 週間投与 (週 1 回投与を 21 回) に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期間、20 週間の投与期間 (セマグルチドを 2.4 mg まで増量する 16 週間の用量漸増期間を含む) 及び 7 週間の事後調査期間で構成された。本試験では、ベースライン及び 20 週に来院を実施し、各来院時に行った食事試験では、標準朝食をパラセタモール (溶解錠 3 錠として計 1,500 mg) とともに摂取させた後、昼食を自由に摂取させた。標準朝食摂取後 5 時間までのパラセタモール濃度プロファイル [パラセタモールの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-5h,para})、パラセタモールの最高濃度 (C_{max,para}) 及び C_{max,para} 到達時間 (t_{max,para})] から、胃内容排出を評価した。自由裁量の昼食のエネルギー摂取量を評価した。朝食の摂取前及び食後期間、ならびに自由裁量の昼食終了時に、食欲パラメータ [空腹感、飽満感 (fullness)、満腹感 (satiety)、予想食事摂取量]、複合エンドポイントである総合的な食欲スコア (OAS) のほか、口渇、悪心及び健康状態を、視覚的アナログスケール法 (VAS 法) を用いて評価した。Control of Eating Questionnaire (COEQ) (渴望の強さ及び種類、空腹感及び飽満感、並びに食欲及び気分の主観的感覚の評価) を用いて、食事に対する渴望を過去 7 日間の経験に基づき評価した。

計画及び解析された被験者数：

計 72 例が組み入れられるように計画された。125 例がスクリーニングを受け、72 例が無作為割り付けされ、投与を受けた (各群 36 例)。70 例が試験を完了した (各群 35 例)。2 例が無作為割り付け後に試験を中止した。そのうちセマグルチド群の 1 例は同意を撤回し、プラセボ群の 1 例は有害事象により試験を中止した。

診断及び主要な組入れ基準：**主な選択基準：**

- 治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。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順 (治験参加への適格性を判断するための手順を含む) を示す。
- 性別不問、年齢：同意取得時点で 18~65 歳。
- BMI 30.0~45.0 kg/m²

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------|
| <p>主な除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性、あるいは妊娠可能で効果の高い避妊法を行わない女性。 ● 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。 ● 臨床的に重要な呼吸器、代謝、腎、肝、胃腸又は内分泌疾患を有する又は既往があることを自己申告したか、医療記録に記載されている者。 | | | |
| <p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： セマグルチドは、ノボ ノルディスクが提供し、PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて投与した。</p> | | | |
| 治験薬 | 用量 | ロット番号 | 有効期限 |
| セマグルチド 1.0 mg/mL | 0.25 及び 0.5 mg 週 1 回 | HP50620 | 2020 年 4 月 18 日 |
| セマグルチド 3.0 mg/mL | 1.0、1.7 及び 2.4 mg 週 1 回 | HP51338 | 2020 年 4 月 24 日 |
| <p>投与期間 各被験者の予定投与期間は 20 週間（週 1 回投与を 21 回、16 週間の用量漸増期間を含む）であり、その後 7 週間の事後調査期間を設けた。</p> | | | |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 対照薬であるプラセボは、ノボ ノルディスクが提供し、セマグルチド用 PDS290 ペン型注入器を用いて投与した。ロット番号は HP51152 であり、有効期限は 2019 年 10 月 30 日であった。</p> | | | |
| <p>評価基準：薬力学的作用 プライマリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ● $AUC_{0-5h,para}$ ($h \cdot \mu g/mL$) <p>補足的セカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ● $AUC_{0-1h,para}$ ($h \cdot \mu g/mL$)、パラセタモールの最高濃度 ($C_{max,para}$ [$\mu g/mL$]) 及び $C_{max,para}$ 到達時間 ($t_{max,para[h]}$) ● 20 週における自由裁量による昼食のエネルギー摂取量 (kJ) ● 食後の空腹感、飽満感、満腹感、予想食事摂取量及び OAS の平均値 <p>探索的エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ● COEQ により評価した食事に対する渴望 | | | |
| <p>評価基準：安全性 以下の安全性に関する評価項目を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象の発現件数 ● 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数 | | | |
| <p>統計手法： 被験者数の算出： プライマリーエンドポイントに関する投与群間の比の推定値を妥当な精度で求めることを目的として、被験者数を算出した。投与群間の比の対数値の 95%信頼区間 (CI) の半値幅の目標値を 0.15（投与群間の比の約 15%に相当）とした。エンドポイントの対数値におけるベースラインで調整後の標準偏差を 0.25 と仮定したとき、各群 29 例が試験を完了すれば、目標値が 90%の確率で達成されると予想された。脱落例を考慮し、72 例を無作為割り付けすることとした。</p> <p>解析対象集団の定義：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 最大の解析対象集団：無作為割り付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。最大の解析対象集団の被験者は「as treated」の評価に寄与した。 ● 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。安全性解析対象集団の被験者は「as treated」の評価に寄与した。 <p>統計解析 プライマリーエンドポイント</p> | | | |

エンドポイントを対数変換した後、 $\log(\text{AUC}_{0-5h, \text{baseline, para}})$ を共変量とし、治療（セマグルチド 2.4 mg 又はプラセボ）を固定効果とする共分散分析モデルを用いて解析した。投与群間の比（セマグルチド 2.4 mg / プラセボ）を 95% CI とともに提示した。

補足的セカンダリーエンドポイント

- 補足的セカンダリーエンドポイントである $\text{AUC}_{0-1h, \text{para}}$ 、 $\text{C}_{\text{max, para}}$ 、 $t_{\text{max, para}}$ は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。 $\text{C}_{\text{max, para}}$ が 2 時点以上で認められた場合、最初の時点を選択した。
- 補足的セカンダリーエンドポイントであるエネルギー摂取量及び食欲パラメータ（VAS による評価）は、対数変換しなかったことを除き、プライマリーエンドポイントに用いたのと同様のモデルを用いて解析した。

探索的エンドポイント

- COEQ の各項目は、各項目のベースラインからの変化量を反応、ベースライン値を共変量、治療を固定効果として別々に解析した。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は全般に投与群間で同様であった。被験者の約 61% は男性であり、平均年齢は 42.8 歳、平均 BMI は 34.4 kg/m^2 であった。被験者は全般的に健康であり、重篤な医学的事象を伴う既往歴は報告されなかった。

薬力学的作用の結果

セマグルチド 2.4 mg 群をプラセボ群と 20 週間投与後に比較した結果を以下に示す。

- 胃内容排出の遅延は認められなかった。 $\text{AUC}_{0-5h, \text{para}}$ 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（8%大きい）。 $\text{AUC}_{0-5h, \text{para}}$ を 20 週の体重で補正したところ、群間の違いに統計的な有意差は認められなかった。
- $\text{AUC}_{0-1h, \text{para}}$ 、 $\text{C}_{\text{max, para}}$ 及び $t_{\text{max, para}}$ には、群間に統計的な有意差は認められなかった。
- 自由裁量の昼食のエネルギー摂取量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg で統計的に有意な減少がみられた（群差：-940 kJ）。自由裁量の昼食のエネルギー摂取量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で 35%低かった。
- OAS による評価で食欲低下が認められた。すべての食欲パラメータ（空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量）が、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良好であった。
- 全体として、COEQ の結果から、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で、食行動のコントロールが良好であり、空腹感及び食事に対する渴望が低かったことが示された。

安全性の結果

- セマグルチド 2.4 mg 群で 29 例（80.6%）に 271 件の有害事象、プラセボ群で 33 例（91.7%）に 180 件の有害事象が報告された。
- 死亡例は報告されなかった。
- 重篤な有害事象が 2 件報告され、うち 1 件はプラセボ群の結腸膿瘍（PT）、もう 1 件はセマグルチド 2.4 mg 群の交通事故（PT）であった。両事象とも、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。プラセボ群で報告された重篤な有害事象は重度であった。
- 最も高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類で胃腸障害に分類されるものであり、胃腸障害が報告された被験者の割合は、プラセボ群（38.9%）と比較してセマグルチド群（69.4%）で高かった。
 - すべての胃腸障害の有害事象は非重篤で軽度ないし中等度であり、大部分の事象は持続期間が短かった。
- 平均脈拍数は、セマグルチド 2.4 mg 群で 5 拍/分増加した。

結論

- セマグルチド 2.4 mg 群では、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 週における自由裁量の昼食のエネルギー摂取量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で 35%低かった。

- セマグルチド 2.4 mg 群で、食欲が低下し、食行動のコントロールが改善したほか、食事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一致した。新たな安全性の所見は報告されなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（1996年）、必須文書の保管も含め、GCPに関するICHガイドライン（2016年）及び21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.4 NN9535-3652

2.7.6.4.1 臨床試験概要

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark | |
| 有効成分名： セマグルチド NNC0113-0217 | |
| Trial Registration ID-number： NCT02064348 | UTN：U1111-1136-6455 EudraCT number：2012-005073-31 |
| 治験の標題： 健康被験者を対象とした、セマグルチドの心再分極に及ぼす影響のQTcによる評価 ーモキシフロキサシン投与を陽性対照とするネステッド・クロスオーバーデザインを含む無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、3 並行群試験ー www.clinicaltrials.gov の標題：A thorough QTc evaluation of the effect of semaglutide on cardiac repolarisation in healthy subjects. | |
| 治験責任医師名： [REDACTED] | |
| 治験実施施設： [REDACTED] Germany | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし | |
| 治験期間： 2014年2月26日～2015年4月23日 | 開発のフェーズ： 第1相 |
| Cut-off date： ここに提示する結果は、2015年6月30日の時点での臨床データベース及び2015年6月19日の時点での安全性データベースに基づいている。 | |
| 報告書作成日： 2015年12月22日 | |
| 目的： 主要目的： <ul style="list-style-type: none"> セマグルチドの投与によりプラセボと比較して許容できない再分極遅延がみられないことを確認する。そのために、時間を一致させたQTc間隔（ベースラインで調整し、被験者ごとに心拍数で補正したQT間隔）のセマグルチド1.5 mgとプラセボの差の平均の最大値について、片側95%信頼区間の上限が10 msecを下回ることを示す。 副次的目的： <ul style="list-style-type: none"> モキシフロキサシン（陽性対照）の単回投与の影響をプラセボと比較検討し、本試験のQT間隔測定法の分析感度を確立する。そのために、時間を一致させたベースラインで調整したQTc間隔のモキシフロキサシンとプラセボの差の平均の最大値について、片側95%信頼区間の下限が5 msecを上回ることを示す。 その他の心電図パラメータ（心拍数、PR間隔など）についてセマグルチド（0.5 mg、1.0 mg及び1.5 | |

mg) とプラセボで比較する。

- セマグルチド濃度とQTc間隔の変化における曝露 - 反応関係を評価する。
- セマグルチドの用量比例性を評価する。
- 曝露期間中のセマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、モキシフロキサシン 400 mg 単回投与を陽性対照とし、セマグルチドを 1.5 mg まで漸増して反復投与する、1施設、並行群、3群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

QT 間隔測定法の分析感度を評価するため、ネステッド・クロスオーバーデザインによりセマグルチドプラセボ群内を 2 群 (2A 群及び 2B 群) に分けた。以下の投与群のいずれかに被験者を 2:1:1 の割合で無作為割り付けした。

- 1群：セマグルチド+モキシフロキサシンのプラセボ投与。セマグルチド投与開始前及び投与終了時にモキシフロキサシンのプラセボを投与した。
- 2A群：セマグルチドプラセボ+モキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボを投与。セマグルチドプラセボの投与開始前にモキシフロキサシンを投与し、セマグルチドプラセボ投与終了時にモキシフロキサシンのプラセボを投与した。
- 2B群：セマグルチドプラセボ+モキシフロキサシンのプラセボ/モキシフロキサシンを投与。セマグルチドプラセボの投与開始前にモキシフロキサシンのプラセボを投与し、セマグルチドプラセボの投与終了時にモキシフロキサシンを投与した。

試験期間は 13 回の来院で構成された。スクリーニング来院 (来院 1) 後、来院 2 で被験者を無作為割り付けし、その後 72 時間の心電図記録を実施した (Day 1~2 のベースラインにおける 48 時間の心電図記録+ Day 3~4 のモキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボ投与後 24 時間の心電図記録)。

ベースラインの評価及び測定法の分析感度の評価後、セマグルチド/セマグルチドプラセボ 0.25 mg の週 1 回投与を開始した。各用量で 4 週間の投与を行った後、次の来院時に 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg 週 1 回への用量漸増を実施した (それぞれ来院 4、来院 6 及び来院 8)。続いて 0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg での 4 回目の投与後 (定常状態) (それぞれ来院 5、来院 7 及び来院 11)、48 時間の心電図記録を実施した。セマグルチド 1.5 mg 投与後に最後の 48 時間の記録を実施し、その後モキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボの投与を行い、2 回目の測定法の分析感度の評価 (すなわち 24 時間の心電図記録) を実施した (来院 11、Day 3)。

セマグルチドの最終投与後 5~7 週に事後調査来院を実施した (来院 13)。各被験者のスクリーニングから事後調査までの試験期間は計 22~27 週間であった。

48 時間の観察期間 (及びモキシフロキサシン投与後の 24 時間の観察期間) の心電図記録に基づいて QT 間隔を評価した。観察期間中、心電図記録とセマグルチド及びモキシフロキサシンの薬物動態評価のための採血は同時に実施し、薬物濃度と QTc 間隔との相関関係を分析できるようにした。来院 3 のセマグルチド/セマグルチドプラセボ 0.25 mg の 4 回目の投与時にも、同様のスケジュールでセマグルチドの薬物動態プロファイルのための採血を実施し、すべての用量において用量比例性を評価できるようにした。

計画及び解析された被験者数：

168 例の組入れが計画された。実際には 168 例が無作為割り付けされ、うち 166 例が治験薬の投与を受けた。内訳は、83 例がセマグルチド投与、83 例がプラセボ投与であった。16 例が無作為割り付け後に試験を中止し、試験を完了した被験者は 152 例であった。最大の解析対象集団 [full analysis set (FAS)] 及び安全性解析対象集団 [safety analysis set (SAS)] には、治験薬の投与を受けたすべての被験者が含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢 18 歳以上 55 歳以下 (同意取得時点) の健康な男性又は女性
- BMI (kg/m²) : 20 以上 30 以下
- 体重 : 60 kg 以上 110 kg 以下
- 心電図正常

主な除外基準：

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性。妊娠可能な女性は、試験期間中及びセマグルチドの最終投与後 5 週間、効果的な避妊法を行わなければならない。有効性の高い避妊法 (インプラント、注射、経口避妊薬、子宮内避妊器具といった、一貫して正確に使用した場合の年間失敗率が 1% 未満の避妊法)、もしくは性的禁欲又はパートナーの精管切除術のみが許容される。

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 臨床的に問題となる疾患の既往歴（治験責任医師の判断による）、もしくは全身又は臓器の疾患（心臓、肺、胃腸、肝臓、神経、腎臓、泌尿生殖器、内分泌、皮膚又は血液に関する疾患を含む）を有する被験者 発作、てんかん、失神、心停止、不整脈又はトルサード・ド・ポワント、房室ブロック又は器質的心疾患の既往歴を有する被験者 QT延長症候群の家族歴（一親等に50歳以前で客観的に診断された、又は心臓突然死により示唆される症例）を有する被験者 一親等に50歳以前での心臓突然死の家族歴を有する被験者 セマグルチドの初回投与前3週間以内もしくは半減期の5倍以内（いずれか長い方）に、全身又は局所作用の処方薬又は市販薬（常用しているビタミン類、アセチルサリチル酸、パラセタモール及び避妊薬を除く）を使用した被験者。 喫煙、薬物乱用又はアルコール乱用 |
| <p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40205 及び CV40201）：セマグルチドは週1回皮下投与した。セマグルチドの投与は0.25 mg から開始し、各用量（0.25 mg、0.50 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg）を週1回4週間投与し、1.5 mg まで漸増した。各用量の初回投与、最終投与及び最高用量（1.5 mg）のすべての投与は治験実施施設で行った。これ以外の投与は自宅での自己注射とした。</p> |
| <p>投与期間：</p> <p>予定投与期間はベースライン（来院2）から来院12のDay1（セマグルチド1.5 mgの最終投与後168時間）までとし、投与期間は計16週間であった。</p> |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>皮下注射用セマグルチドプラセボ溶液、〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40231 及び DV40008）：セマグルチドプラセボはセマグルチドに相当する液量を週1回皮下投与し、セマグルチドと同じ用量漸増法に従った。</p> <p>モキシフロキサシン（Avelox[®]）400 mg 経口錠（ロット番号：BXA4VUD 及び BXFP9F1）、モキシフロキサシンプラセボ経口錠（ロット番号：C1110027）：QT 間隔測定法の分析感度を評価するため、来院2 及び来院11 にモキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与した。</p> |
| <p>評価基準：薬力学的作用及び薬物動態</p> <p>薬物濃度の測定により以下の薬物動態エンドポイントを求めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド/セマグルチドプラセボ0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の4回目の投与後0～48時間における心電図記録 モキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボの単回投与後0～24時間における心電図記録 セマグルチド0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg 及び 1.5 mg の4回目の投与後、48時間の心電図記録と並行して測定した血漿中セマグルチド濃度 |
| <p>評価基準：安全性</p> <p><u>安全性エンドポイント：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ベースラインから事後調査（治験薬の最終投与後5～7週間）までの有害事象の発現状況 |
| <p>統計手法：</p> <p><u>被験者数の設定：</u></p> <p>セマグルチド/セマグルチドプラセボ投与開始後48時間の観測値について、セマグルチド1.5 mg とセマグルチドプラセボの11時点の比較において片側95%信頼区間の上限が10 msec を下回ることを示すための全体の検出力が80%になるよう被験者数を算出した。各信頼区間が独立していると仮定して検出力80%を確保することとした（すなわち、被験者数は各信頼区間の上限が$(0.80)^{11}=0.98$の検出力で10 msec を下回るように算出された）。</p> <p>全体の検出力を80%、SDを11 msec、セマグルチドとセマグルチドプラセボとの真の差を3 msec として算出した被験者数により、主要目的を十分に評価することができると考えられた。セマグルチドとセマグルチドプラセボの差は3 msec 未満であると予測されるため、この被験者数は十分であると判断した。さらに、完了例が各群69例ずつ、真の差が2 msec である場合の本試験の検出力は90%以上となる。</p> <p>以上の計算に基づき、さらにネステッド・クロスオーバー群の被験者数が均等となるようにするために、合計168例を無作為割り付けすることとした（完了例を140例、脱落例を約16%と仮定）。</p> <p><u>解析対象集団の定義：</u></p> |

- FAS：無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。FASの被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。
- SAS：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。

統計解析の内容：

プライマリーエンドポイント：

- セマグルチド/セマグルチドプラセボ1.5 mgの4回目の投与後0～48時間の11時点で測定した心電図記録に基づくQTc間隔

プライマリーエンドポイントは、11の測定時点における時間を一致させたQTc間隔を目的変数とする繰り返し測定に対する混合モデルを用いて解析した。このモデルには治療（セマグルチド1.5 mg又はプラセボ）を固定効果、ベースラインのQTc間隔を共変量として含め、無構造共分散行列を用いた。さらに、固定効果（治療）及び共変量を測定時点内で入れ子にした。このモデルから、セマグルチド1.5 mgとプラセボのQTc間隔における差の平均が10 msecを上回るという帰無仮説に対して、有意水準5%で11回の片側検定を実施し、治療間差の平均（推定値）を片側95%信頼区間とともに示した（ただし、完全を期するため、両側90%信頼区間を示す）。

11個のp値がすべて統計的に有意であることを示した（すなわち<5%）場合、すなわち、11時点の片側95%信頼区間の上限（又は両側90%信頼区間の上限）がすべて10 msecを下回った場合に、主要目的が満たされたと判断した。

主なセカンダリーエンドポイント：

- モキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボの単回投与後0～24時間において8時点で測定した心電図記録のうち2時点に基づくQTc間隔

このエンドポイントは、QT間隔測定法の分析感度を確立するために解析された。来院2及び来院11のモキシフロキサシン/モキシフロキサシンのプラセボ投与後24時間の8時点で測定した時間を一致させたQTc間隔で構成される。投与後3時間及び6時間の2つの確認時点を検証的とした。この評価には2つのセマグルチドプラセボ群（2A群及び2B群）の測定値のみを用いた。各時点のモキシフロキサシンとモキシフロキサシンのプラセボのQTc間隔の差の平均値を、治療（モキシフロキサシン又はモキシフロキサシンのプラセボ）、時期（来院2又は来院11）及び被験者を固定効果、投与前のQTc間隔を共変量とする分散分析を用いて推定した。モキシフロキサシンとプラセボのQTc間隔における差の平均（推定値）の95%信頼区間の下限が、2つの検証的時点のうち少なくとも1時点で5 msecを超えた場合にQT間隔測定法の分析感度が確立されたとした。これは多重比較にBonferroni補正を用いることに相当する。

その他のセカンダリーエンドポイント：

- セマグルチド/セマグルチドプラセボ0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの4回目の投与後0～48時間において11時点で測定した心電図記録に基づく心拍数及びPR間隔

心拍数及びPR間隔はプライマリーエンドポイントと同じモデルを用いて別々に解析した。結果は、最小2乗平均値とその両側90%信頼区間、ならびに各時点の心拍数及びPR間隔における治療間差の平均（推定値）とその両側90%信頼区間で示した。

- 曝露 - 反応関係

セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの定常状態において、ベースラインで調整したQTc間隔、及び対応する血漿中セマグルチド濃度について、探索的解析を実施した。プラセボによる補正は、セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの定常状態での投与後48時間の11時点で測定したQTc間隔の値から、セマグルチドプラセボの時間を一致させたQTc間隔の平均（推定値）を減じることにより実施した。プラセボでの補正したQTc間隔を従属変数、対数変換した血漿中セマグルチド濃度及びベースラインのQTc間隔を共変量、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて、濃度 - 反応関係を解析した。この解析にはセマグルチド群（1群）の測定値のみを用いた。グラフを用いた分析により、血漿中セマグルチド濃度を解析前に対数変換するべきかどうか、又は線形以外の関数形の方が濃度とQTc間隔の関係を良く表現できるかどうかを検討した。

- 用量比例性

セマグルチドの用量比例性を評価するため、 $AUC_{0-168h,sema,SS}$ 、 $AUC_{0-48h,sema,SS}$ 及び $C_{max,sema,SS}$ （セマグルチド0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg及び1.5 mgの4回目の投与後に測定）を対数変換し、対数用量を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いてエンドポイントごとに解析した。 2^{β} の推定値（ β は上記の解析における対数用量の傾き）とその95%信頼区間を示した。 2^{β} は、用量を2倍にした場合に、どれだけエンドポイント（ $AUC_{0-168h,sema,SS}$ 、 $AUC_{0-48h,sema,SS}$ 又は $C_{max,sema,SS}$ ）が変化するかを表し、 $2^{\beta}=2$ の場合にはエンドポイントが用量比例性を意味する。

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>安全性エンドポイント：</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現状況を、記述統計量を用いて評価した。 |
| <p>被験者背景：</p> <p>解析対象集団には、平均年齢 38.2 歳、平均体重 77.3 kg、平均 BMI (kg/m²) 25.1 の健康被験者 166 例（女性 67 例及び男性 99 例）が含まれた。被験者の大部分は白人（96.4%）で非ヒスパニック／非ラテン系（98.8%）であった。喫煙者はいなかった。</p> |
| <p>薬力学的作用及び薬物動態の結果：</p> <p>プライマリーエンドポイント：</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 1.5 mg の定常状態において許容できない QTc 間隔の延長は認められなかった。 <ul style="list-style-type: none"> 11 時点で測定した治療間差の平均（推定値）の両側 90% 信頼区間の上限はすべて 10 msec を下回った。 QTc 間隔の短縮が示唆された。 ベースラインで調整した QTc 間隔について、セマグルチド 1.5 mg とプラセボの差の平均（推定値）は、-6.56 msec（90% 信頼区間：-10.14; -2.98）～-3.16 msec（90% 信頼区間：-6.62; 0.29）の範囲内であった。 <p>主なセカンダリーエンドポイント：</p> <ul style="list-style-type: none"> モキシフロキサシン 400 mg の単回投与後に QT 間隔測定法の分析感度を検討した。 <ul style="list-style-type: none"> 治療間差の平均（推定値）について、95% 信頼区間の下限は 2 つの確認時点ともに 5 msec を上回った。 投与後 3 時間及び 6 時間におけるモキシフロキサシンとモキシフロキサシンプラセボの差の平均（推定値）は、それぞれ 12.29 msec（95% 信頼区間：10.97; 13.61）及び 8.87 msec（95% 信頼区間：7.12; 10.61）であった。 <p>その他のセカンダリーエンドポイント：</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチドのすべての用量で心拍数が増加した。 <ul style="list-style-type: none"> ベースラインで調整した心拍数におけるセマグルチドとプラセボの差の平均（推定値）の範囲は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 0.5 mg：5.25 拍／分（90% 信頼区間：3.32; 7.18）～8.48 拍／分（90% 信頼区間：6.87; 10.09） セマグルチド 1.0 mg：6.74 拍／分（90% 信頼区間：4.87; 8.62）～9.66 拍／分（90% 信頼区間：8.04; 11.29） セマグルチド 1.5 mg：7.66 拍／分（90% 信頼区間：5.52; 9.80）～11.10 拍／分（90% 信頼区間：9.58; 12.62） セマグルチドのすべての用量で PR 間隔が延長した。 <ul style="list-style-type: none"> ベースラインで調整した PR 間隔におけるセマグルチドとプラセボの差の平均（推定値）の範囲は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 0.5 mg：6.11 msec（90% 信頼区間：1.98; 10.23）～10.72 msec（90% 信頼区間：6.25; 15.20） セマグルチド 1.0 mg：3.53 msec（90% 信頼区間：-1.08; 8.15）～9.22 msec（90% 信頼区間：4.96; 13.47） セマグルチド 1.5 mg：4.56 msec（90% 信頼区間：0.65; 8.46）～10.02 msec（90% 信頼区間：6.15; 13.89） ベースライン及びプラセボで調整した QTc 間隔とセマグルチド濃度との間に用量依存性は認められなかった。 <ul style="list-style-type: none"> 傾きの推定値：0.43（95% 信頼区間：-0.03; 0.89） 用量の増加に伴う AUC_{0-48h,sema,SS} 及び C_{max,sema,SS} の増加について用量比例性が示された。 <ul style="list-style-type: none"> AUC_{0-168h,sema,SS} に関しては、統計的に有意な用量比例性からの逸脱が認められた。しかし、用量を 2 倍にした時の係数（推定値）は 2.02（95% 信頼区間：2.00; 2.04）であり、この逸脱は臨床的に問題とならないと判断された。 |
| <p>安全性の結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本試験の健康被験者において、セマグルチド（最高用量 1.5 mg）の皮下投与に関して新たな安全性の所見は認められなかった。 有害事象： <ul style="list-style-type: none"> 本試験において死亡の報告はなかった。 |

- セマグルチドを投与した1例で1件の重篤な有害事象（基本語の鎖骨骨折）が報告された。
- セマグルチドを投与した2例及びプラセボを投与した4例が有害事象により試験を中止した。
- 有害事象は、セマグルチド投与後で559件及びプラセボ投与後で213件報告された。
- 有害事象を発現した被験者の割合は治療間で同程度であり、セマグルチド投与後で83.1%及びプラセボ投与後で78.3%であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった（セマグルチド投与後で56.6%及びプラセボ投与後で33.7%）
 - 悪心：セマグルチド投与後で45.8%及びプラセボ投与後で18.1%
 - 嘔吐：セマグルチド投与後で14.5%及びプラセボ投与後で2.4%
 - 下痢：セマグルチド投与後で14.5%及びプラセボ投与後で12.0%
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

全体の結論：

- 本QT/QTc評価試験の結果は陰性であった。すなわち、セマグルチドの投与により、プラセボと比較して許容できない再分極遅延はみられなかった。
- QT間隔測定法の分析感度が確立された。モキシフロキサシンの投与後、プラセボと比較して再分極が遅延した。
- 心拍数は、プラセボと比較して、セマグルチドのすべての用量で増加した。
- PR間隔は、プラセボと比較して、セマグルチドのすべての用量で延長した。
- QTc間隔の変化はセマグルチド濃度に依存しないと考えられた。
- 用量の増加に伴うセマグルチドの曝露量（AUC及びC_{max}）の増加について用量比例性が示された。
- セマグルチドに関して新たな安全性及び忍容性の所見は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（1996）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.5 NN9535-3616

2.7.6.5.1 臨床試験概要

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Trial Registration ID-number : NCT00833716 | UTN : 該当なし IND number : 79,754 EudraCT number : 該当なし |
| 治験の標題 : 正常な腎機能を有する被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者を対象とした、NNC0113-0217 の薬物動態及び忍容性の検討 ー非盲検試験ー | |
| 治験責任医師名 : 3つの治験実施施設において、施設ごとに1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が本治験の治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師 (signatory investigator)」に指名された。 [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] | |
| 治験実施施設 : 本試験は米国の3つの施設で実施された。 | |
| 公表文献 (引用文献) : 本試験の結果を検討した2つのポスター発表が行われた。 <ul style="list-style-type: none"> ● Marbury TC, Flint A, Segel S, Lindegaard M, Lasseter K. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, in subjects with and without renal impairment. Presented at the 74th Scientific Session of the American Diabetes Association, 13-17 June 2014, San Francisco, CA, USA ● Marbury TC, Flint A, Segel S, Lindegaard M, Lasseter K. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analogue, in subjects with and without renal impairment. Presented at the 50th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 15-19 September 2014, Vienna, Austria. | |
| 治験期間 : 2009年2月2日～2010年7月26日 | 開発のフェーズ : 第1相 |
| 報告書作成日 : Version 1.0 : 2011年2月4日 Version 2.0 : 2013年5月30日 Version 3.0 : 2015年10月28日 Version 4.0 : 2016年6月20日 | |
| 目的 : 主要目的 : <ul style="list-style-type: none"> ● [ステージ1] 重度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度の投与後0～無限大時間における推移曲線下面積AUC_{0-inf}を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 ● [ステージ2] 軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における血漿中セマグルチド濃度のAUC_{0-inf}を、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する [ステージ2は、ステージ1で重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者においてNNC0113-0217 (セマグルチド) の同等性 (「影響がないとされる基準」) が示されなかった場合にのみ実施する]。 副次的目的 : <ul style="list-style-type: none"> ● [ステージ1] 血液透析を必要とする末期腎疾患 (ESRD) を有する被験者のセマグルチド AUC₀₋₄₈を正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 ● [ステージ1] 血液透析がセマグルチドの薬物動態に対して意味のある影響を及ぼすかどうかを検討する。 ● [ステージ1及び2] 異なる程度の腎機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態パラメータを、正常な腎機能を有する健康被験者と比較検討する。 ● [ステージ1及び2] 正常な腎機能を有する健康被験者及び異なる程度の腎機能障害を有する被験者に | |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>おける、セマグルチド単回投与後の安全性を評価する。</p> <p>治験方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本試験は、健康被験者及び腎機能障害を有する被験者〔Cockcroft & Gaultの計算式を用いて推算したクレアチニンクリアランス（糸球体濾過量：GFR）により分類〕を対象とした、多施設、非盲検、並行群、単回投与試験であった。 ● 本試験の構成は以下のとおりである：スクリーニング来院（来院1）、スクリーニング直後24時間の採尿期間、及び採取した尿を提出する来院2（来院1から2日以内に実施）、来院3～9（Day 1～Day 21）の投与期間。治験薬はDay 1より投与された。投与期間では、被験者は治験実施施設に3泊入院した（来院3のみ）。来院3～9の期間を通して、薬物動態のための採血が実施された。 ● 最終来院（来院9）は事後調査来院であり、治験薬投与後のDay 21に実施された。各被験者の試験期間は、最大5週間であった。 <p>注意：本試験は当初6例（重度の腎機能障害を有する被験者3例及び末期腎疾患を有する被験者3例）の被験者を対象とし、セマグルチド10 µg/kg（高用量）の単回投与で開始したが、safety groupの中間評価に基づき、0.5 mgへ減量することを決定した。試験はセマグルチド0.5 mgで再開され、本治験総括報告書の結果はこの投与量に基づくものである。</p> <p>計画及び解析された被験者数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験を中断する前に、6例の被験者にセマグルチドの高用量（10 µg/kg）が投与された。その後、固定用量（0.5 mg）で試験が再開された。 ● 試験再開後は、95例がスクリーニングされ、うち56例にセマグルチド0.5 mgが投与された。 ● セマグルチド0.5 mg投与被験者のうち、来院3（3泊の入院中）Day 2に「悪心」により試験を中止した1例（軽度の腎機能障害を有する被験者）を薬物動態解析集団から除外した。さらに、測定したすべての血漿中セマグルチド濃度が定量下限値未満であった1例の被験者を薬物動態解析対象集団から除外した。これにより、計54例が薬物動態解析対象となった。 ● セマグルチドの投与（高用量投与6例及び0.5 mg投与56例を含む）を受けたすべての被験者が、安全性の解析対象に含まれた。高用量投与と固定用量投与のデータは別々に記載する。 <p>診断及び主要な組入れ基準：</p> <p><u>主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● いずれの腎機能群においても、事前に規定された糸球体濾過量の基準（Cockcroft & Gaultの計算式を用いて推算）を満たす男性被験者及び（妊娠の可能性がない）女性被験者 ● 年齢：18歳以上75歳以下 ● BMI (kg/m²)：40以下 <p><u>主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬や関連薬剤に対するアレルギーを有する又はその疑いがある被験者 ● 腎移植を受けている被験者 ● 特定の心臓障害（NYHA分類クラスIII～IV、不安定狭心症、過去3ヵ月以内の心筋梗塞）を有する被験者 ● 膵炎の既往歴又は現病歴を有する被験者、アミラーゼ又はリパーゼが正常範囲上限の2倍を超える被験者、トリグリセリドが500 mg/dLを超える被験者（トリグリセリドのみ院内検査室で測定）、カルシウムが正常範囲上限を超える被験者、胆石の既往歴を有する被験者（胆嚢摘出術は受けていない）又はアルコール乱用の既往歴を有する被験者 ● 過去12ヵ月間に肝機能障害又は重度の肝疾患を有する被験者 ● 過去3ヵ月間に重大な胆汁うっ滞又は胆道疾患の既往歴を有する被験者 ● 原発性副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、甲状腺悪性腫瘍又は多発性内分泌腺腫の家族歴又は既往歴を有する被験者 ● 初回投与前8週間以内又は試験期間中に献血を行った被験者 <p><u>投与日中止基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬の投与前48時間及び投与後72時間にアルコールを摂取した場合 ● 治験薬の投与前48時間及び投与後72時間にコーヒー、紅茶又はメチルキシサンチン（テオフィリン、カフェイン又はテオブロミン）含有飲料を過剰摂取した場合 ● 治験薬の投与前4日間及び投与後72時間に激しい運動を行った場合（治験責任医師の判断による） ● 治験薬の投与前48時間及び投与後72時間の喫煙本数が5本/日を超える場合 <p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>セマグルチド (NNC0113-0217) 10 mg/mL 溶液がノボ ノルディスク社より、使い捨てプレフィルドペン型 注入器 NordiPen® (1.5 mL) で提供された。治験薬は、同様にノボ ノルディスク社が提供した NovoFine® 注射針 (30G) を用いて投与された。治験薬 (試験開始時は 10 µg/kg で、後に 0.5 mg へ変更) は、被験者の 大腿部に皮下投与した。ロット番号: VLDP024 (すべての被験者に対して同一ロット番号)</p> |
| <p>投与期間: セマグルチドは来院 3 (治験実施施設での 3 泊の入院) より単回投与し、薬物動態のための採血期間は来院 9 (Day 1~Day 21) で完了した。各被験者の試験期間は、最大 5 週間であった。</p> |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号: 対照薬は用いられなかった。</p> |
| <p>評価基準: 薬物動態エンドポイント 薬物濃度の測定により以下の薬物動態エンドポイントを求めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> プライマリーエンドポイントは、各腎機能群の AUC_{0-inf} 及び腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の AUC_{0-inf} の比とした。 主なセカンダリーエンドポイントは、AUC_{0-t}、見かけの総クリアランス (CL/F)、最高血漿中薬物濃度 (C_{max})、消失速度定数 (λ_z)、消失半減期 ($t_{1/2}$)、最高血漿中薬物濃度到達時間 (t_{max}) 及び見かけの分布容積 (V_d/F) とした。 血漿中セマグルチド濃度は試験期間を通して測定した。薬物動態の結果は、血漿中セマグルチド濃度 プロファイルに基づいて得られた。 |
| <p>評価基準: 安全性 有害事象、低血糖、臨床検査項目 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査)、12 誘導心電図、身体所見及びバイタルサイン</p> |
| <p>統計手法: <u>被験者数の設定</u></p> <ul style="list-style-type: none"> プライマリーエンドポイントである AUC_{0-inf} について、正常な腎機能を有する被験者と重度の腎機能障害を有する被験者の比較における検出力に基づいて被験者数を算出した。 対数変換した値に基づいて、有意水準 0.025 で Schuirman の 2 つの片側 t 検定により、「影響なし」 (セマグルチドの AUC について、腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比の 95% 信頼区間が事前に規定した許容範囲 (0.70; 1.43) に含まれる) に対する検定を実施した。CV を 25%、平均値の差に対する「影響なし」の基準を $[\log(0.70); \log(1.43)]$、予想される差を 0 とすると、正常な腎機能を有する被験者 14 例及び腎機能障害を有する被験者 10 例での検出力は 82% である。 <p><u>解析対象集団の定義</u> 治験実施計画書及び統計解析計画書では以下の解析対象集団が定義された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬物動態解析対象集団: セマグルチドの薬物動態エンドポイントの評価が可能となる被験者の基準は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> 治験登録時に選択基準を満たしており、除外基準に抵触していないこと 0.5 mg 投与時の薬物動態エンドポイントを少なくとも 1 つ得るために有効な薬物動態データを有すること セマグルチドの薬物動態に影響を及ぼすと判断される重大な治験実施計画書違反がないこと 安全性解析対象集団 [Safety analysis set (SAS)]: 高用量 (10 µg/kg) 又は 0.5 mg の治験薬の投与が行われたすべての被験者について安全性を評価した。 <p><u>薬物動態エンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本試験は、腎機能障害を有する被験者を対象とした治験の実施に関するガイドライン (EMA 及び FDA) を遵守して実施された。正常な腎機能を有する被験者と重度の腎機能障害を有する被験者間で「影響なし」を示すため、AUC_{0-inf} の比の 95% 信頼区間を求め、事前に規定した同等性の許容範囲 (0.70; 1.43) と比較した。セカンダリーエンドポイントに関しては、薬物動態エンドポイントの比の 90% 信頼区間を用いて「影響なし」を判定した。 対数変換したエンドポイント (AUC 及び C_{max}) について、腎機能群を固定効果とする分散分析に基づいて信頼区間を求めた。 セカンダリーエンドポイントは、セマグルチドの非結合画分についても推定された。 AUC_{0-inf} と CL_{CR} の関連性は線形回帰モデルを用いて評価された。 薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントの解析は、すべて薬物動態解析対象集団に基づき行い、解析にはセマグルチド固定用量 (0.5 mg) 投与の被験者のみが含ま |

れた。薬物動態解析対象集団の定義に従い、高用量を投与した被験者は解析から除外された。

安全性

- 安全性パラメータは、記述統計量、箱ひげ図又はシフトテーブルに基づいて評価した。
- セマグルチド高用量投与被験者のデータは、固定用量投与被験者データと別に記述した。

統計解析計画書に従った統計解析の変更

1. 統計解析計画書に従い、ステージ2における階層的な検定の第一段階は、軽度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比較を行うこととした。「影響なし」の基準を満たした場合には第2段階へ進むこととした。
2. 第2段階では、中等度の腎機能障害を有する被験者と、正常な腎機能を有する被験者の比較を行うこととした。

統計解析計画書承認後の統計解析の変更

- 薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントについて、対数変換した値を用い、腎機能群を固定効果、臨床的な理由により適切な場合は、年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とした、共分散分析に基づき信頼区間を求めた。
 - － ベースラインにおける腎機能群の間の差を調整するため、薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントについて、年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とした感度分析が行われた。
- 腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者において、追加の薬物動態パラメータ (λ_z 、CL/F、V_z/F、t_{max}及びt_{1/2}) を比較する追加解析が行われた。
- 尿又は透析液検体を用いたセマグルチドの薬物動態の評価については、尿中及び透析液中のセマグルチドの適切な測定法がないため実施しなかった。
 - － 第5群（末期腎疾患）では、CL_{haemodialysis}を求めなかった。
 - － CL_Rは求めなかった。

被験者背景：

56例がセマグルチド 0.5 mg の投与を受けた。

表 1：被験者背景

| | Normal | Mild | Moderate | Severe | ESRD | Total |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Number of subjects | 14 | 11 | 11 | 10 | 10 | 56 |
| Age (yrs) | | | | | | |
| N | 14 | 11 | 11 | 10 | 10 | 56 |
| Mean (SD) | 54.6 (9.07) | 62.9 (7.99) | 66.5 (6.64) | 62.8 (9.09) | 48.2 (7.19) | 58.9 (10.19) |
| Sex (n (%)) | | | | | | |
| Male | 9 (64.3) | 6 (54.5) | 6 (54.5) | 6 (60.0) | 7 (70.0) | 34 (60.7) |
| Female | 5 (35.7) | 5 (45.5) | 5 (45.5) | 4 (40.0) | 3 (30.0) | 22 (39.3) |
| Race (n (%)) | | | | | | |
| White | 11 (78.6) | 10 (90.9) | 9 (81.8) | 9 (90.0) | 3 (30.0) | 42 (75.0) |
| Black or African American | 3 (21.4) | 1 (9.1) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 6 (60.0) | 13 (23.2) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10.0) | 1 (1.8) |
| Ethnicity (n (%)) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 7 (50.0) | 4 (36.4) | 6 (54.5) | 5 (50.0) | 1 (10.0) | 23 (41.1) |
| Not Hispanic or Latino | 7 (50.0) | 7 (63.6) | 5 (45.5) | 5 (50.0) | 9 (90.0) | 33 (58.9) |
| Weight (kg) | | | | | | |
| N | 14 | 11 | 11 | 10 | 10 | 56 |
| Mean (SD) | 84.9 (19.09) | 80.1 (13.85) | 78.7 (16.52) | 78.1 (22.68) | 97.2 (15.66) | 83.7 (18.49) |
| BMI (kg/m ²) | | | | | | |
| N | 14 | 11 | 11 | 10 | 10 | 56 |
| Mean (SD) | 29.23 (4.15) | 28.53 (4.35) | 27.92 (5.17) | 27.79 (5.18) | 31.68 (5.12) | 29.01 (4.79) |

薬物動態の結果：

プライマリーエンドポイント

- [ステージ1] 重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間は事前に規定した許容範囲 (0.70; 1.43) に入らなかったため、ステージ2（軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者とステージ1の正常な腎機能を有する被験者との比較検討）を実施した。
 - － [ステージ1] 重度の腎機能障害を有する被験者の平均AUC_{0-inf}は正常な腎機能を有する被験者と比較して22%高かった。比の推定値：1.223 (95%信頼区間：1.018; 1.468)
- [ステージ2] 軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間は事前に規定した許容範囲 (0.70; 1.43) に入った。

- 年齢、性別及び体重の差を調整するため、年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とするプライマリーエンドポイントの感度分析を行った。各腎機能障害群と正常な腎機能群のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間は「影響がないとされる基準」に入ることが示された。

– AUC_{0-inf}の比の推定値（重度／正常）：1.135（95%信頼区間：0.974; 1.322）

セカンダリーエンドポイント

- 重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のAUC_{0-t}の比の90%信頼区間は事前に規定した「影響がないとされる基準」（0.70; 1.43）に入らなかった。ステージ2では、正常な腎機能を有する被験者との比較において、軽度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者との間では、AUC_{0-t}の比の90%信頼区間は「影響がないとされる基準」に入ったが、中等度の腎機能を有する被験者との間では、90%信頼区間は「影響がないとされる基準」に入らなかった。
 - 年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数とした感度分析では、各腎機能障害群と正常な腎機能群のAUC_{0-t}の比の90%信頼区間が「影響がないとされる基準」に入ることが示された。
- C_{max}の比の90%信頼区間については、末期腎疾患を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比較以外のすべての比較において「影響がないとされる基準」を満たした。
 - 説明変数（年齢、性別及び対数変換した体重）を含めた感度分析では、各腎機能障害群のC_{max}は正常な腎機能群と比較して10～20%低かった。軽度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者のC_{max}の比の90%信頼区間のみ、事前に規定した「影響がないとされる基準」に入った。
- クレアチニンクリアランスと、AUC_{0-inf}又はC_{max}の間に線形関係は認められなかった。
 - 説明変数（年齢、性別及び対数変換した体重）を含めた感度分析では、クレアチニンクリアランスが低値（重度の腎機能障害）であるとACU_{0-inf}が大きくなるという弱い相関がみられた（p=0.0414）。
- 事後解析により以下の事項が示された。
 - 正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎疾患を有する被験者はt_{max}が長く、中央値の差の推定値は26.0時間（95%信頼区間：14.0; 40.0）であった。
 - 正常な腎機能を有する被験者と比較して重度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する被験者はt_{1/2}が長く平均λ_zが小さかった。t_{1/2}における、正常な腎機能を有する被験者との中央値の差の推定値は、重度の腎機能障害を有する被験者では44.2時間（95%信頼区間：3.7; 77.8）、末期腎疾患を有する被験者では62.6時間（95%信頼区間：25.4; 103.5）であった。
 - 正常な腎機能を有する被験者と比較して重度の腎機能障害を有する被験者は見かけのクリアランス（CL/F）が低かった〔差の推定値：-0.009 L/h（90%信頼区間：-0.017; -0.002）〕。
 - 正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎疾患を有する被験者は平均V_z/Fが高かった〔差の推定値：3.963 L（90%信頼区間：1.27; 6.66）〕。
- 年齢、性別及び対数変換した体重を説明変数として含めた感度分析では、CL/FとV_z/Fには腎機能群の間に有意差は認められなかった。
- 血液透析はセマグルチドの薬物動態に影響しなかった。
 - AUC₀₋₄₈の比の推定値（末期腎疾患／正常な腎機能）：0.722（90%信頼区間：0.57; 0.91）
 - AUC₄₈₋₉₆の比の推定値（末期腎疾患／正常な腎機能）：0.815（90%信頼区間：0.67; 0.99）
 - 年齢、性別及び体重を調整した感度分析における、AUC₀₋₄₈の比の推定値：0.814（95%信頼区間：0.66; 1.01）、AUC₄₈₋₉₆の比の推定値は0.930（95%信頼区間：0.78; 1.10）であった。
- 非結合画分におけるセマグルチド濃度は腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者において低かった。

安全性の結果：

- セマグルチド（0.5 mg）の単回投与はすべての腎機能群で良好な忍容性を示した。
- セマグルチド（0.5 mg）の投与を受けた被験者で重篤な有害事象は報告されなかったが、高用量（10 µg/kg）の投与を受けた被験者6例中2例で3件の重篤な有害事象（血管浮腫、高血圧の悪化、坐骨神経痛の悪化）が報告された。
- セマグルチド（0.5 mg）の投与を受けた被験者38例（67.9%）で、治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）が89件報告された。
- 治験薬（0.5 mg）の投与を受けた被験者で最も高頻度で報告された有害事象は、悪心（23例26件、41.1%）及び嘔吐（14例18件、25.0%）などの胃腸障害の有害事象（35例61件、62.5%）であった。胃腸障害の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。
- 軽度の腎機能障害を有する1例（0.5 mg投与）が悪心により試験を中止した。

- 重度の腎機能障害を有する1例（0.5 mg投与）で重大な低血糖が2件報告された。0.5 mg及び10 µg/kgの投与を受けた残りの被験者のうち、腎機能障害を有する6例で重大でない低血糖及び低血糖症状が報告された。
- 臨床検査項目（血液生化学的検査及び血液学的検査）、心電図及びバイタルサインについて、セマグルチドの投与による臨床的に意味のある変化は認められなかった。

全体の結論：

セマグルチド 0.5 mg の単回投与時：

- 重度の腎機能障害を除くすべての腎機能障害を有する被験者で、正常な腎機能を有する被験者と比較して「影響がないとされる基準」が満たされた。重度の腎機能障害を有する被験者のAUC_{0-inf}は、正常な腎機能を有する被験者と比較して約22%高かった。
- 年齢、性別及び体重の差を調整した感度分析により、各腎機能障害を有する被験者群（重度の腎機能障害を含む）と正常な腎機能を有する被験者群のAUC_{0-inf}の比の95%信頼区間が「影響がないとされる基準」を満たすことが示された。
- クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）と曝露量（AUC_{0-inf}）又は最高濃度（C_{max}）との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。
- セマグルチドはすべての腎機能群で良好な忍容性を示し、安全性に問題となる所見は認められなかった。
- 以上の結果に基づき、腎機能障害を有する被験者に対して、セマグルチドの投与量を調整する必要性は示されていない。

本試験は、ヘルシンキ宣言（52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Last amended Washington 2002）、ICH-GCP（1996年5月1日）及び21 CFR 312.120（50及び56）を遵守して実施された。

ここに提示する結果は、2010年9月9日の時点での臨床データベースに基づいている。

2.7.6.6 NN9535-3651

2.7.6.6.1 臨床試験概要

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark | |
| 有効成分名： セマグルチド | |
| Trial Registration ID-number： NCT02210871 | UTN：U1111-1149-3924 EudraCT number：2009-011673-33 |
| 治験の標題： 正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者を対象とした、セマグルチド単回皮下投与後の薬物動態、安全性及び忍容性の比較検討 －多施設、非盲検、並行群試験－ | |
| 治験責任医師名： 治験実施施設ごとに1名、計4名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された： [REDACTED] | |
| 治験実施施設： 本試験は以下の2ヵ国4施設において実施された：ポーランド（2施設）、スロバキア（2施設） | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし | |
| 治験期間： 開始日：2014年8月7日 終了日：2015年6月3日 | 開発のフェーズ： 第1相 |
| Cut-off date： ここに提示する結果は、2015年9月3日の時点での臨床データベースに基づいている。 | |
| 報告書作成日： 2016年1月28日 | |
| 目的： 主要目的： <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後の曝露量を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。 副次的目的： <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者におけるセマグルチド単回皮下投与後のその他の薬物動態特性を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。 正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者における、セマグルチド単回皮下投与後の安全性及び忍容性を評価する。 | |
| 治験方法： 本試験は、以下の4群〔正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者〕におけるセマグルチドの薬物動態、安全性及び忍容性を比較検討する非盲検、多施設、単回投与、並行群試験であった。肝機能障害を有する被験者における肝機能障害の分類は、EMA及びFDAの推奨に基づきChild-Pugh分類に従った。被験者の適格性を評価するスクリーニング来院（来院1）は、投与日（来院2・Day 1）の2～28日前に実施された。投与来院（来院2）では、被験者はDay -1（投与前）からDay 1（投与）及び投与後最短5日間（投与後120時間）にわたり治験実施施設へ入院することとした。その後、被験者はDay 7、8、15、22及び29に来院した。事後調査来院は、Day 36に実施した。セマグルチドの生物分析のための採血は、投与前から事後調査までのすべての来院で実施された。予定された試験期間は、各被験者のスケジュールに応じて39～65日間であった。 | |

| <p>計画及び解析された被験者数： 計 65 例がスクリーニングされ、うち 44 例がセマグルチドの皮下投与を受けた。投与を受けた被験者のうち、1 例が治験責任医師の判断により、1 例が被験者自身による同意の撤回により試験を中止した。そのため、試験を完了したのは 42 例であった。</p> | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|------------|------|------------------|-------|---------|------------|
| <p>診断及び主要な組入れ基準： <u>主な選択基準：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 性別不問、年齢18歳以上（同意取得時点）。 BMI (kg/m²)：18.5以上40.0以下 <p>肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者の選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝実質性疾患による肝硬変（治験責任医師の評価によりChild-Pugh分類のグレードA、B及びCに分類）を有し、かつそれが病歴、身体所見及び以下のいずれかの1つ以上により確認・記録されている被験者：肝臓の超音波検査、コンピューター断層撮影（CT）スキャン、磁気共鳴画像法（MRI）及び／又は肝生検 <p>正常な肝機能を有する被験者の選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング来院時の身体所見、病歴、心電図、バイタルサインならびに血液生化学的検査、血液凝固検査、血液学的検査及び尿検査の結果に基づいて、全体的に良好な健康状態を有する被験者（治験責任医師の判断による）。 <p><u>主な除外基準：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で事後調査期間を含む本試験期間中に適切な避妊法を受け入れられない女性被験者（各国の規制又は習慣に基づく適切な避妊法）。 コントロール不良の高血圧症（収縮期血圧が180 mmHg以上及び／又は拡張期血圧が100 mmHg以上と定義）を有する被験者。スクリーニング来院時に白衣高血圧が疑われた場合には、血圧の反復測定を可とした。 精神状態、治験参加への積極性又は言語上の問題により、試験手順の十分な理解及び遵守に支障がある被験者。 スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿成分献血あるいはスクリーニング前3ヵ月以内に400 mLを超える献血を行った被験者。または、スクリーニング前3ヵ月以内に400 mLを超える失血を伴う外科処置又は外傷があった被験者。 | | | | | | | | |
| <p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 以下の治験薬（皮下注射製剤）がノボ ノルディスク社（デンマーク）により提供された。</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕 <p>本剤は治験薬としてみなされた。セマグルチドはノボ ノルディスク社（デンマーク）により、製造及び提供された。</p> <p>表 1：治験薬</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治験薬</th> <th>投与量</th> <th>ロット番号</th> <th>有効期限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セマグルチド 1.34mg/ml</td> <td>0.5mg</td> <td>CV40201</td> <td>2015年8月19日</td> </tr> </tbody> </table> | 治験薬 | 投与量 | ロット番号 | 有効期限 | セマグルチド 1.34mg/ml | 0.5mg | CV40201 | 2015年8月19日 |
| 治験薬 | 投与量 | ロット番号 | 有効期限 | | | | | |
| セマグルチド 1.34mg/ml | 0.5mg | CV40201 | 2015年8月19日 | | | | | |
| <p>投与期間： すべての被験者にセマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した。</p> | | | | | | | | |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 本試験で対照薬は用いられなかった。</p> | | | | | | | | |
| <p>評価基準：有効性 薬物動態評価：主要な薬物動態評価は、セマグルチド 0.5 mg の単回皮下投与後の血漿濃度プロファイルに基づいた。主要な評価は、正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者の曲線下面積（AUC）の比とした。</p> | | | | | | | | |
| <p>評価基準：安全性 有害事象、低血糖、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査項目。</p> | | | | | | | | |
| <p>統計手法： <u>被験者数の設定</u> プライマリーエンドポイントである AUC_{0-inf,scma,SD} に対する、3つの肝機能障害（軽度、中等度及び重度）</p> | | | | | | | | |

群及び正常な肝機能群の比較における検出力に基づいて被験者数を算出した。算出はそれぞれ有意水準を5%とした2つの片側検定（両側90%信頼区間による比較に相当）を用い、階層的な検定を達成するための検出力を約80%として行った。肝機能障害を有する被験者の数を抑えるため、正常な肝機能を有する被験者群及び肝機能障害を有する被験者各群に対して2:1:1:1の比率が選択された。

解析対象集団の定義

安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕には、治験薬の投与を1回受けたすべての被験者が含まれた。最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕には、治験薬の投与を1回受けたすべての被験者で構成された。例外的に被験者がFASから除外された場合、除外する正当な理由を文書化することとした。薬物動態エンドポイントの解析はFASに基づいて行った。安全性エンドポイントの解析はSASに基づいて行った。

プライマリーエンドポイント

- $AUC_{0-inf,sema,SD}$ ：単回投与後0時間～無限大時間の血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積

セカンダリーエンドポイント

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント

- $C_{max,sema,SD}$ ：単回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度
- $t_{max,sema,SD}$ ：単回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間
- $t_{1/2,sema,SD}$ ：単回投与後のセマグルチドの終末相の消失半減期
- fu_{sema} ：セマグルチドの非結合画分（来院2の投与前血漿検体に基づいて評価）

安全性及び忍容性に関する補足的エンドポイント

ベースライン（来院2、Day 1）から事後調査（セマグルチドの単回投与後から最大5週間）までの評価：

- 治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）の発現件数
- 低血糖の発現件数

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイントは、時間0～最後に定量可能であった時点までのAUCと最後に定量可能であった時点～無限大時間までのAUCの和とした。最初のAUCは、実際の時点を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を用いた標準的なノンコンパートメント法により算出した。最後のAUCは、推定された $t_{1/2}$ と定量可能であった最後の時点における予測濃度を用いて推定した。

プライマリーエンドポイントは、3つの肝機能障害（軽度、中等度及び重度）群及び正常な肝機能群で比較された。比較には、対数変換した $AUC_{0-inf,sema,SD}$ を目的変数、対数変換した体重及び年齢を連続値の共変数、性別及び肝機能群（4段階）を分類値の因子とする正規線形モデルを用いた。このモデルには、3つの肝機能障害群及び正常な肝機能群すべてのデータを含め、4つの各群に異なるばらつきを仮定した。正常な肝機能群及び3つの肝機能障害群間の対数変換した値の差の推定値は元スケールに逆変換し、比及び対応する両側90%信頼区間を提示した。

階層的な検定は、群間において「影響がない」ことを、多重性を考慮した上で示すために用いられた。2群間における $AUC_{0-inf,sema,SD}$ の比の90%信頼区間が事前に規定した許容範囲（0.70; 1.43）に完全に含まれた場合に、「影響がない」ことが示されたと判定した。軽度の肝機能障害群において「影響がない」ことが示されなかった場合、残る2つの肝機能障害群においても「影響がない」ことが示されなかったと判定することとした。その一方で、軽度の肝機能障害群において「影響がない」ことが示された場合、次の中等度の肝機能障害群において「影響がない」ことを示す検定を行うこととした。最後に（可能であれば）、重度の肝機能障害群において「影響がない」ことを検討することとした。

さらに、探索的解析である $AUC_{0-inf,sema,SD}$ 及びアルブミン（血清）の関連性についても、アルブミン（血清）を連続共変数として含む回帰分析を行った。この事前規定の解析では、対数変換した $AUC_{0-inf,sema,SD}$ を目的変数、対数変換したアルブミン（血清）を説明変数とした線形回帰モデルを用いた。このモデルには、性別を分類値の説明変数、対数変換した体重及び年齢を連続値の説明変数として含めた。モデルにおけるすべてのパラメータの係数の推定値は、両側95%信頼区間とともに提示した。モデルの適合度を検討した結果、非線形アプローチは必要なかった。モデルを補足するために、アルブミン（血清）に対する測定値の散布図を作成した。総ビリルビン（血清）及びプロトロンビン時間延長（血漿）の解析にも同様の方法が用いられた。

プロトロンビン時間延長（血漿）のパラメータはわずかに負の数であったため、対数変換する前に1を加えることが事後的に決定された。さらに、3つのパラメータすべてが含まれたモデルを同様に解析した。

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイントの統計解析

C_{max} については、プライマリーエンドポイントと同様のモデルが用いられた。 C_{max} に対して「影響がない」とされる基準を用いた正式な検定は行わなかった。

さらに、探索的解析である $C_{max,sema,SD}$ とアルブミン（血清）、総ビリルビン（血清）及びプロトロンビン時間延長（血漿）の関連性についても、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析された。

その他の探索的解析は、必要と判断された場合に実施されることとなっていた。

安全性に関するセカンダリーエンドポイントの統計的提示

安全性に関するセカンダリーエンドポイントについては、統計解析は実施せず記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

| | Normal N (%) | Mild N (%) | Moderate N (%) | Severe N (%) |
|-------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|-----------------|
| Number of subjects | 19 | 8 | 10 | 7 |
| Sex | | | | |
| Female | 10 (52.6) | 3 (37.5) | 8 (80.0) | 2 (28.6) |
| Male | 9 (47.4) | 5 (62.5) | 2 (20.0) | 5 (71.4) |
| Country | | | | |
| Poland | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (14.3) |
| Slovakia | 17 (89.5) | 8 (100.0) | 9 (90.0) | 6 (85.7) |
| Cause of hepatic disease | | | | |
| Alcoholic liver disease | | 3 (37.5) | 8 (80.0) | 7 (100.0) |
| Viral hepatitis | | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Drug induced liver disease | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Autoimmune liver disease | | 1 (12.5) | 2 (20.0) | 0 (0.0) |
| Other | | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with type 2 diabetes | | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (14.3) |

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects

有効性の結果：

正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者におけるセマグルチド 0.5 mg の単回皮下投与後の薬物動態について、以下の結論が得られた。

- 正常な肝機能を有する被験者に対する各肝機能障害を有する被験者の $AUC_{0-inf,sema,SD}$ （プライマリーエンドポイント）は、3つすべてで「影響がないとされる基準」を満たした。各肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の平均 $AUC_{0-inf,sema,SD}$ の比の推定値は以下のとおりであった。軽度／正常：0.95（90%信頼区間：0.77; 1.16）、中等度／正常：1.02（90%信頼区間：0.93; 1.12）及び重度／正常：0.97（90%信頼区間：0.84; 1.12）。
- 各肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の平均 $C_{max,sema,SD}$ の比の推定値と肝機能障害の程度について関連性はみられなかった〔軽度／正常：0.99（90%信頼区間：0.80; 1.23）、中等度／正常：1.02（90%信頼区間：0.88; 1.18）及び重度／正常：1.15（90%信頼区間：0.89; 1.48）〕。感度分析で、重度の肝機能障害を有する被験者群における極値を除外すると、 $C_{max,sema,SD}$ の比について1に近い値が得られた〔重度／正常：1.05（90%信頼区間：0.88; 1.25）〕。
- セマグルチドの $t_{max,sema,SD}$ の中央値（範囲：53.6～77.8時間）及び $t_{1/2,sema,SD}$ の幾何平均（範囲：150～163時間）は、正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者で同様と考えられた。
- *in vitro* で評価されたセマグルチドの非結合画分は：
 - すべての被験者において0.5%未満であった。
 - 肝機能障害の程度とともに増加する傾向がみられた。
 - 測定法に *in vivo* の条件が反映されていないため、慎重に解釈すべきである。
- セマグルチドは、いずれの尿検体からも測定不能（すべての測定値が定量下限値未満）であり、そのため腎クリアランスは推定されなかった。

安全性の結果：

- 本試験中、セマグルチド0.5 mgの単回皮下投与に関して、新たな安全性の問題は認められなかった。
- 死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）又は試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 計10例（22.7%）で12件の有害事象が報告され、いずれも軽度又は中等度であった。
- 3例3件の無症候性低血糖が報告された。重大な又は血糖値確定症候性低血糖は報告されなかった。
- バイタルサインの評価に基づく、新たな安全性の所見は認められなかった。
- 臨床検査項目に基づく、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

全体の結論：

正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する被験者を対象として、セマグルチド 0.5 mg を単回皮下投与した本試験から以下の結論が得られた：

- セマグルチドの曝露量は、肝機能障害の影響を受けなかった。
- 薬物動態特性は、正常な肝機能を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者で同様であった。
- *in vitro*で評価された非結合画分は、すべての被験者において0.5%未満であった。
- セマグルチドの新たな安全性及び忍容性の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul. 01-Oct-2008）、ICH-GCP（International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Clinical Practice. 01 May 1996）、及び米国 FDA の 21 CFR 312.120（Food and Drug Administration. FDA Code of Federal Regulations, 21 CFR 312.120. Foreign clinical studies not conducted under an IND 04-01-2008）を遵守して実施された。

2.7.6.7 NN9535-3685

2.7.6.7.1 臨床試験概要

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark | |
| 有効成分名： セマグルチド | |
| Trial Registration ID-number： NCT02079870 | UTN：U1111-1138-2039 EudraCT number：2013-000012-24 |
| 治験の標題： 肥満被験者を対象とした、エネルギー摂取量、食欲、食後のグルコース及びトリグリセリド代謝ならびに胃内容排出に対するセマグルチドの影響のプラセボとの比較検討 –1施設、無作為割り付け、二重盲検、2期間、クロスオーバー試験– 簡易な標題： Trial investigating the effect of semaglutide on energy intake, appetite sensations, postprandial glucose and triglyceride metabolism and gastric emptying in obese subjects compared with placebo | |
| 治験責任医師名： 本試験では [REDACTED] 及び [REDACTED] [医薬品開発業務受託機関（CRO）] から各1名の治験責任医師（計2名）が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | |
| 治験実施施設： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] United Kingdom | |
| 公表文献： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし | |
| 治験期間： 2014年3月6日～2015年1月7日 | 開発のフェーズ： 第1相 |
| Cut-off date： ここに提示する結果は、2015年5月6日の時点での臨床データベースに基づいている。 安全性データベース ARGUS の Cut-off date： 2015年6月2日 | |
| 報告書作成日： 2016年3月10日 | |
| 目的： 主要目的： ● セマグルチドが自由裁量の食事によるエネルギー摂取量に及ぼす影響をプラセボと比較する。 副次的目的： | |

- セマグルチドがホメオスタシスの及び快楽的食欲、エネルギー摂取量ならびに食物の嗜好に及ぼす影響をプラセボと比較する。
- セマグルチドが食後のグルコース代謝に及ぼす影響をプラセボと比較する。
- セマグルチドが胃内容排出に及ぼす影響をプラセボと比較する。
- セマグルチドが食後のトリグリセリド代謝に及ぼす影響をプラセボと比較する。
- セマグルチドの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、肥満被験者を対象とした定常状態におけるセマグルチド 1.0 mg の薬力学的作用及び薬物動態を検討する無作為割り付け、1施設、反復投与、二重盲検、2期間、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。

本試験は 10 回の来院で構成された。スクリーニング（来院 1）後、来院 2 で被験者を無作為割り付けし、それぞれ 12 週間の 2 つの投与期間（8 週間の用量漸増期間を含む）に組み入れた。2 つの投与期間の間に 5～7 週間の wash-out 期間を設定した。事後調査来院（来院 10）は最終投与後 5～7 週に実施した。各被験者のスクリーニングから事後調査までの試験期間は計 35～42 週間であった。

各 12 週間の投与期間終了後（それぞれ来院 5 及び来院 9）、被験者は 4 日間入院し、治験薬の最終投与（各投与期間における 13 回目の投与）を実施し、食事負荷試験、自由裁量の食事のエネルギー摂取量、エネルギー消費量（安静時代謝速度及び呼吸商）、XXXXXXXXXX Food Preference Task（XXXX FPT）及び Control of Eating Questionnaire（COEQ）を含む薬力学的作用の評価を実施した。

計画及び解析された被験者数：

肥満被験者 30 例の無作為割り付けが計画された。実際に 30 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。2 例が試験を中止し、28 例が試験を完了した。すべての被験者が最大の解析対象集団〔Full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含まれた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 18歳以上（同意取得時点）の男性又は女性
- HbA1c：6.5%未満
- BMI（kg/m²）：30以上45以下

主な除外基準：

- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性（各国の規制又は習慣に基づく適切な避妊法。英国：経口、注射又はインプラント避妊薬の確実な使用、避妊手術、子宮内避妊器具、殺精子剤を併用したバリア法の一貫した使用及び性的禁欲）
- 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があるると判断された疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）
- 1型又は2型糖尿病と診断された被験者
- 試験中にライフスタイル（食行動、運動又は睡眠パターンなど）を変更する予定の被験者
- 試験の薬物動態又は薬力学的作用の結果に影響を及ぼす可能性のある処方薬又は市販薬を使用した被験者〔治験責任医師による判断、もしくは、1) スクリーニング前12ヵ月以内に体重を低下させる薬剤、又はコルチコステロイド全身投与（7～10日間の短期間の使用を除く）、三環系抗うつ薬、非定型抗精神病薬及び気分安定剤など、体重を増加させる可能性のある薬剤を使用した被験者、2) スクリーニング前3ヵ月以内にスタチン、フィブラート系薬剤又はニコチン酸とその誘導体などの脂質異常症治療薬を使用した被験者、3) スクリーニングの1ヵ月前からオメガ3脂肪酸を補充している被験者、4) 降圧薬の併用投与は、スクリーニング前1ヵ月以上にわたり治療が安定しており、試験期間を通して変更しない場合には可とする。〕
- スクリーニング前1年以内のアルコール乱用又は薬物乱用の重要な既往歴を有する被験者、又は尿中薬物検査又は呼気アルコール検査陽性の被験者、又は1週間のアルコール摂取量が21単位（女性）／28単位（男性）を超える被験者〔アルコール1単位はビール1パイント（285 mL）、ワイングラス1杯（125 mL）又は蒸留酒1ジル（25 mL）に相当〕
- スクリーニング前3ヵ月間に喫煙している被験者又はニコチン代用品（ニコチンパッチ、ガム等を含む）を使用した被験者、又はニコチン検査陽性の被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕
ロット番号：CV40201

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>セマグルチドを週1回皮下投与した。維持用量はセマグルチド1.0 mgとし、4週間ごとに0.25 mg及び0.50 mgと増量する用量漸増法を用いた。各用量の初回投与及びセマグルチド1.0 mgの5回目の投与は治験実施施設にて行い、これ以外の投与は自宅での自己注射とした。</p> |
| <p>投与期間： 予定投与期間はベースライン（来院2）から来院5のDay 8まで（第1期投与期間、13週間）及び来院6から来院9のDay 8まで（第2期投与期間、13週間）とし、投与期間は計26週間であった。</p> |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボ注射液〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（ロット番号：CV40231） プラセボはセマグルチドに相当する液量を週1回皮下投与し、セマグルチドと同じ用量漸増法に従った。</p> |
| <p>評価基準：薬力学的作用</p> <ul style="list-style-type: none"> 自由裁量による昼食、夕食及び間食のエネルギー摂取量 5時間の標準食事負荷試験の実施前及び実施中の視覚的アナログスケール法（VAS法）による空腹感、満腹感（satiety）、飽満感（fullness）、予想食事摂取量の評価。複合エンドポイントである総合的な食欲スコア（OAS）は以下の食欲パラメータの平均値として求めた。 $OAS = (\text{満腹感} + \text{飽満感} + [100 - \text{空腹感}] + [100 - \text{予想食事摂取量}]) / 4$ 5時間の標準食事負荷試験の実施前及び実施中の血清中グルコース濃度 5時間の標準食事負荷試験（パラセタモール1500 mg投与を含む）の実施前及び実施中の血漿中パラセタモール濃度 8時間の高脂肪食負荷試験の実施前及び実施後の血清中トリグリセリド（TG）濃度 VAS法による16項目のCOEQの評価 高脂肪で甘い食物、高脂肪で甘くない食物、低脂肪で甘い食物、低脂肪で甘くない食物の4つの食物カテゴリーに関する■FPTにおける「顕在嗜好（explicit liking）」スコア及び「潜在欲求（implicit wanting）」スコア |
| <p>評価基準：安全性 <u>主な安全性エンドポイント</u> ベースラインから事後調査（治験薬の最終投与後5～7週）までの有害事象の発現状況</p> |
| <p>統計手法： <u>被験者数の設定：</u> 本試験の被験者数は、検出力を80%、有意水準を5%として算出した。セマグルチドとプラセボとの真の差を500 kJ、治療間差の被験者内標準偏差を850 kJと仮定すると、25例が試験を完了する必要があった。約15%の脱落率を考慮し、本試験では30例を無作為割り付けすることとした。 <u>解析対象集団の定義：</u> 以下の対象集団を定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> FAS：無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。 SAS：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。 <p><u>統計解析の内容：</u> <u>プライマリーエンドポイント：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 自由裁量の昼食のエネルギー摂取量は、元の尺度の値に基づく線形混合モデルを用いて分析した。このモデルでは、治療（セマグルチド/プラセボ）及び時期（第1期/第2期）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。このモデルから、セマグルチド投与後とプラセボ投与後におけるエネルギー摂取量の差と95%信頼区間を推定した。 <p><u>主なセカンダリーエンドポイント：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> iAUC_{30-300min}/270 min, OAS：実際の時間を用いてスコアの実測値に対して線形台形法を適用して算出した。このエンドポイントはプライマリーエンドポイントと同じ方法で解析し、統計モデルに空腹時のスコアを共変量として含めた。 iAUC_{0-300min, glucose}：実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用して算出した。このエンドポイントはプライマリーエンドポイントと同じ方法で、元の尺度の値に基づいて解析し、統計モデルに空腹時の濃度を共変量として含めた。 AUC_{0-300min, paracetamol}：実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用し、標準的なノンコ |

ンパートメント法により算出した。このエンドポイントを対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。このモデルから、セマグルチド投与後とプラセボ投与後の比の推定値とその95%信頼区間を求めた。

- $iAUC_{0-480min, TG}$: 実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用して算出した。このエンドポイントは元の尺度の値に基づいて、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析し、統計モデルに空腹時の濃度を共変量として含めた。

その他のセカンダリーエンドポイント :

- 午前0時までの1日の自由裁量による食事の総エネルギー摂取量 : プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した。
- 空腹時のOASのスコア : プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した。
- 空腹時グルコース濃度 : 対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルで解析した。
- $AUC_{0-60min, paracetamol}$: 実際の時間を用いて濃度の実測値に対して線形台形法を適用し、標準的なノンコンパートメント法により算出した。このエンドポイントを対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。このモデルから、セマグルチド投与後とプラセボ投与後の比の推定値とその95%信頼区間を求めた。
- 空腹時TG濃度 : 対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。
- COEQ (16項目) : プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析した (ただし、質問15は解析しなかった)
- 顕在嗜好 (explicit liking) 及び潜在欲求 (implicit wanting) からエンドポイントである fat appeal bias 及び sweet appeal bias を求め、4つのエンドポイントそれぞれについて、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。
 - Fat appeal bias、顕在嗜好 : (高脂肪の平均スコア - 低脂肪の平均スコア)
 - Sweet appeal bias、顕在嗜好 : (甘い食物の平均スコア - 甘くない食物の平均スコア)
 - Fat appeal bias、潜在欲求 : (高脂肪の平均スコア - 低脂肪の平均スコア)
 - Sweet appeal bias、潜在欲求 : (甘い食物の平均スコア - 甘くない食物の平均スコア)

主な安全性エンドポイント :

- 有害事象の発現状況を、記述統計量を用いて評価した。

被験者背景 :

無作為割り付けされた 30 例のうち、3分の2が男性、3分の1が女性であった。ヒスパニック系/ラテン系の被験者はいなかった。被験者の大部分 (90%) は白人であり、大部分 (83%) が生涯非喫煙者であった。平均年齢は 42 歳、平均体重は 101 kg であった。

有効性の結果 :

プライマリーエンドポイント :

- 自由裁量の昼食の平均エネルギー摂取量はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - 治療間差の推定値 : -1255.5 kJ (95%信頼区間 : -1707.1; -803.9)

主なセカンダリーエンドポイント :

- OASのスコアの平均食後増加量においてセマグルチド投与後とプラセボ投与後で有意差は認められなかった。
 - 治療間差の推定値 : 4.8 mm (95%信頼区間 : -1.0; 10.6)
- グルコースの平均食後増加量 ($iAUC_{0-300min, glucose}$) はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - 治療間差の推定値 : -1.34 mmol*h/L (95%信頼区間 : -2.42; -0.27)
- 食後の胃内容排出においてセマグルチド投与後とプラセボ投与後で全般的な差は認められなかった。
 - $AUC_{0-300min, paracetamol}$ の治療間の比の推定値 : 0.94 ug*h/mL (95%信頼区間 : 0.88; 1.01)
- TGの平均食後増加量 ($iAUC_{0-480min, TG}$) はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - 治療間差の推定値 : -4.51 mmol*h/L (95%信頼区間 : -6.15; -2.87)

その他のセカンダリーエンドポイント :

- 自由裁量の食事の1日あたりの平均総エネルギー摂取量は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - 治療間差の推定値 : -3036.3 kJ (95%信頼区間 : -4208.5; -1864.0)
- 空腹時 (食事前) のOASスコアの平均値はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高く、セマグルチドの投与下では食欲が抑制されることが示唆された。

- 治療間差の推定値：13.4 mm (95%信頼区間：5.3; 21.6)
- 平均空腹時グルコース濃度はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。
 - 治療間の比の推定値：0.95 (95%信頼区間：0.91; 0.98)
- 食後1時間の胃内容排出はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で遅延がみられた。
 - AUC_{0-60min, paracetamol}の治療間の比の推定値：0.73 (95%信頼区間：0.61; 0.87)
- 平均空腹時TG濃度はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。：
 - 治療間の比の推定値：0.88 (95%信頼区間：0.80; 0.98)
- COEQにより、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で空腹感及び食事に対する渴望が少なく、食行動のコントロールが良好で、食事に対する楽しみ (pleasantness of food) が低いことが明らかになった。以下に例を挙げる。
 - 質問7「どのくらい空腹を感じたか」における治療間差の推定値：-27.8 mm (95%信頼区間：-37.9; -17.8)
 - 質問1「どのくらいの頻度で食事に対する渴望があったか」における治療間差の推定値：-11.7 mm (95%信頼区間：-18.1; -5.3)
 - 質問3「自身の食行動をコントロールするのはどのくらい難しかったか」における治療間差の推定値：-21.6 mm (95%信頼区間：-31.9; -11.3)
 - 質問10「食事をどのくらい楽しんだか」における治療間差の推定値：-9.8 mm (95%信頼区間：-17.0; -2.5)
- 甘くない食物よりも甘い食物への嗜好傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった。低脂肪食品よりも高脂肪食品への欲求傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低く、甘くない食物よりも甘い食物への欲求傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった。
 - Sweet appeal bias、顕在嗜好における治療間差の推定値：7.2 mm (95%信頼区間：2.2; 12.2)
 - Fat appeal bias、潜在欲求における治療間差の推定値 (単位なし)：-15.3 (95%信頼区間：-27.3; -3.2)
 - Sweet appeal bias、潜在欲求における治療間差の推定値 (単位なし)：14.8 (95%信頼区間：8.1; 21.5)

安全性の結果：

- 本試験の糖尿病を有していない健康な肥満被験者に対するセマグルチド1.0 mgの皮下投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。
- 死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。
- セマグルチド投与後において2例が胃腸障害の有害事象により試験を中止した。
- 有害事象を発現した被験者の割合は、両治療で同程度であり、セマグルチド投与後で90.0%、プラセボ投与後で82.1%であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった。
 - 悪心：セマグルチド投与後43.3%、プラセボ投与後10.7%
 - 下痢：セマグルチド投与後40.0%、プラセボ投与後0.0%
 - 嘔吐：セマグルチド投与後36.7%、プラセボ投与後3.6%
 - これらの胃腸障害の有害事象に関して、発現時期及び発現期間に何ら傾向は認められなかった。
- 有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

全体の結論：

本試験において糖尿病を有していない健康な肥満被験者にセマグルチド 1.0 mg を 12 週間投与した結果、以下の結論が得られた。

- 自由裁量の食事のエネルギー摂取量は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で少なかった。
- 空腹時及び食後の食欲はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低かった。複合エンドポイントである OAS の食後の増加量は治療間で有意差は認められなかった。
- 食行動及び食事に対する渴望のコントロールは、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で全体的に改善された。
- 高脂肪食品への嗜好傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で低く、甘い食物への嗜好傾向はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で高かった。
- 胃内容排出は概してセマグルチド投与後とプラセボ投与後と同程度であったが、食後1時間の胃内容排出はプラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で遅延がみられた。
- 空腹時及び食後のグルコース及び脂質の代謝は、プラセボ投与後と比較してセマグルチド投与後で改善された。
- セマグルチドに関して新たな安全性又は忍容性の問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2008）、ICH-GCP（1996）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

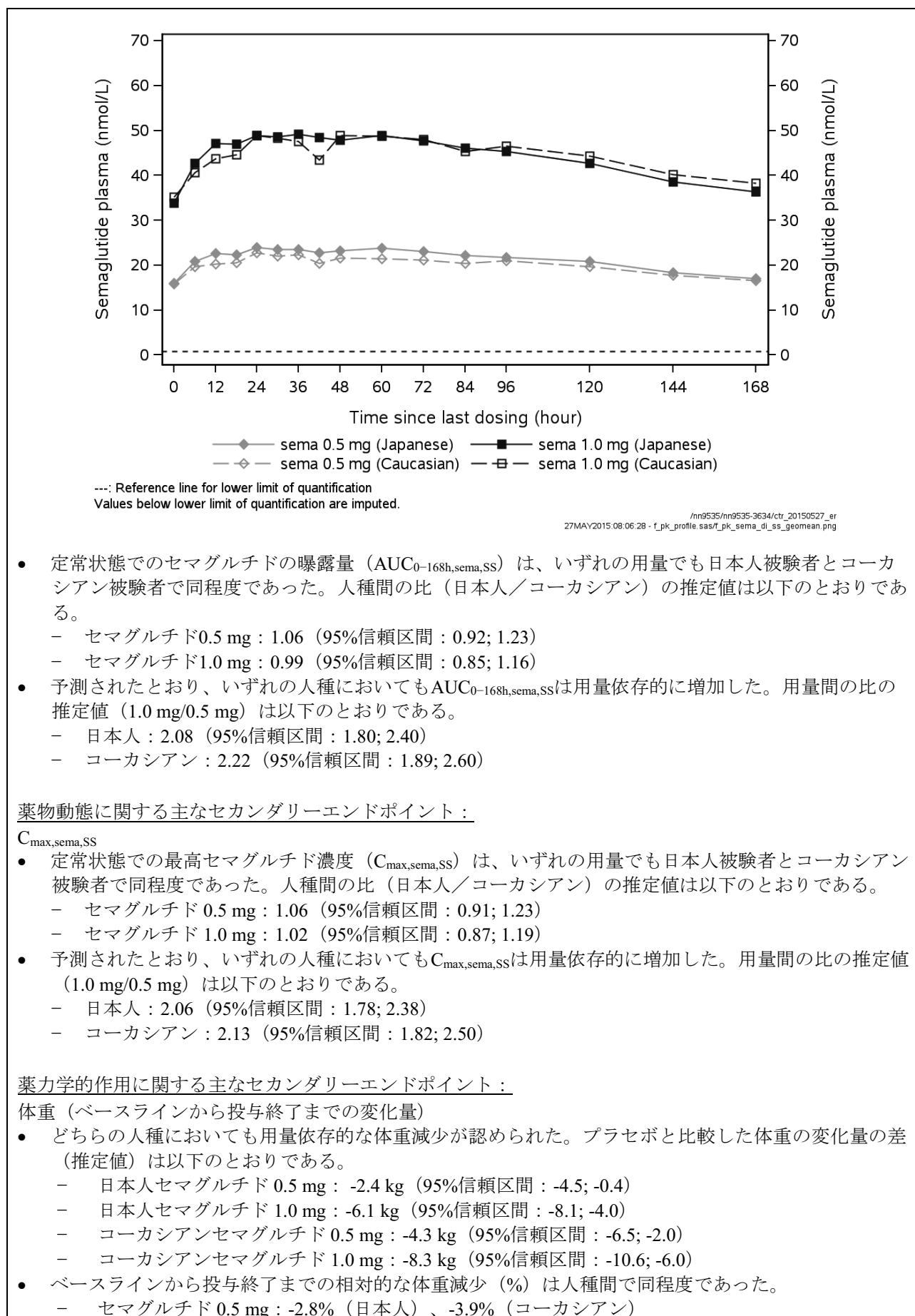
2.7.6.8 NN9535-3634

2.7.6.8.1 臨床試験概要

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Trial Registration ID-number : NCT02146079 | UTN : U1111-1147-6660 Japanese registration number : JapicCTI-142550 |
| 治験の標題 : 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、セマグルチドの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性の検討 -1 施設、並行群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験- www.clinicaltrials.gov の標題 : A trial to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the safety and tolerability of semaglutide in healthy male Japanese and Caucasian subjects | |
| 治験責任医師名 : [Redacted] | |
| 治験実施施設 : [Redacted] Japan | |
| 公表文献 (引用文献) : 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし | |
| 治験期間 : 2014 年 5 月 21 日～2014 年 10 月 20 日 | 開発のフェーズ : 第 1 相 |
| Cut-off date : ここに提示する結果は、2015 年 1 月 9 日の時点での臨床データベースに基づいている。 | |
| 目的 : <u>主要目的 :</u> <ul style="list-style-type: none"> 日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、セマグルチド反復皮下投与後の曝露量を比較検討する。 <u>副次的目的 :</u> <p>日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象として、以下の項目を比較検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド単回及び反復皮下投与後の薬物動態 セマグルチド反復皮下投与後の薬力学的作用 セマグルチド反復皮下投与後の安全性及び忍容性 | |
| 治験方法 : 本試験は、日本人及びコーカシアン健康男性被験者を対象とした、2 用量のセマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) の週 1 回投与による定常状態について検討する、1 施設、並行群、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。 各被験者の試験期間は、個々のスケジュールに応じて 18～21 週間であった。本試験は、スクリーニング期間 (来院 1)、投与期間 (来院 2～19) 及び事後調査期間 (来院 20～23) で構成された。投与終了は来院 19 (Day 92) とした。 各人種内で被験者をセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg もしくはセマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg に相当する液量のセマグルチドのプラセボ (以下、プラセボとする) を投与する群のいずれかに無作為割り付けした。 試験期間を通して血漿中セマグルチド濃度測定のための検体を採取した。被験者は初回 (単回) 投与時と最終投与時 (定常状態) の 2 回治験実施施設に 5 日間入院し、薬物動態評価のための連続採血が実施された。 | |
| 計画及び解析された被験者数 : 日本人被験者 22 例及びコーカシアン被験者 22 例を以下の 4 つの投与群のいずれかへ無作為割り付けすることが計画された。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 0.5 mg (16 例 : 日本人 8 例、コーカシアン 8 例) プラセボ 0.5 mg (6 例 : 日本人 3 例、コーカシアン 3 例) セマグルチド 1.0 mg (16 例 : 日本人 8 例、コーカシアン 8 例) | |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ1.0 mg (6例：日本人3例、コーカシアン3例) <p>解析では、エンドポイントとプラセボの液量には関連がないと仮定して2つのプラセボ群を併合した。</p> <p>本試験では、日本人22例及びコーカシアン22例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。3例が試験を中止した(0.5 mg群のコーカシアン1例及び1.0 mg群のコーカシアン2例)。すべての被験者(日本人22例及びコーカシアン22例)が最大の解析対象集団〔full analysis set (FAS)〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set (SAS)〕に含まれた。</p> |
| <p>診断及び主要な組入れ基準：</p> <p><u>主な選択基準：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 日本人及びコーカシアン健康男性被験者 • 年齢：20歳以上55歳以下 (同意取得時点) • 体重：54.0 kg以上 • BMI (kg/m²)：20.0以上25.0以下 • HbA1c：6.0%以下 • 日本人のみ：両親ともに日本人であること • コーカシアンのみ：両親ともにコーカシアンであること <p><u>主な除外基準：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 臨床的に問題となる既往歴、もしくは心臓、呼吸器、消化器、肝、神経、腎、生殖器、内分泌、皮膚又は血液疾患の全身性又は臓器疾患の既往/併発がある被験者 • 本人又は家族が、甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群2型 (MEN2) の既往歴を有する被験者 • 慢性又は特発性急性膵炎の既往のある被験者 • カルシトニン50 ng/L以上 • スクリーニング前1年以内にアルコール乱用歴がある被験者、又はスクリーニング時にアルコール呼吸検査の結果が陽性の被験者、もしくは1週間あたり21単位を超えるアルコールを摂取する被験者〔アルコール1単位は、約250 mLのビール又はラガー、約120 mL (グラス1杯) のワイン又は日本酒、もしくは約20 mLの蒸留酒に相当〕。 • 1日あたりの喫煙量がタバコ5本又はその相当量を超える被験者 (ニコチン代替用品を含む)、もしくは治験手順で求められる際に禁煙を受け入れられない被験者 • 来院2の前3週間以内又は処方薬の半減期の5倍の期間内 (どちらか長い方) に、処方薬を使用した被験者、もしくは来院2の前1週間以内に市販薬を使用した被験者。ただし、ビタミン剤、ミネラル剤、栄養補助剤の使用、並びにパラセタモール (アセトアミノフェン) 又はアセチルサリチル酸の随時使用は可とする。 |
| <p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>セマグルチド注射液 (1.34 mg/mL) [PDS290 ペン型注入器 (1.5 mL) と一体化したプレフィルド製剤] (ロット番号：CV40201)</p> <p>セマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg を治験実施施設にて医師又は他の有資格者が週1回皮下投与した。</p> |
| <p>投与期間：</p> <p>ベースライン (来院2、Day 1) から投与終了 (来院19、Day 92) までの予定投与期間は13週間であった。開始用量はすべての被験者において0.25 mgとし、続いて固定用量による用量漸増法を実施した。セマグルチド0.5 mg/プラセボ群では、0.25 mgを4回 (4週間) 投与した後に維持用量 (0.5 mg) に到達させた。セマグルチド1.0 mg/プラセボ群では、0.25 mgを4回 (4週間) 投与し、続いて0.50 mgを4回 (4週間) 投与した後に維持用量 (1.0 mg) に到達させた。</p> |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>プラセボ注射液、プレフィルドペン型注入器 PDS290 (1.5 mL、ロット番号：CV40231)</p> <p>セマグルチド 0.5 mg 又は 1.0 mg に相当する液量のプラセボを治験実施施設にて医師又は他の有資格者が週1回皮下投与した。プラセボもセマグルチドと同じ漸増法に従った。</p> |
| <p>評価基準：薬物動態及び薬力学的作用</p> <p><u>プライマリーエンドポイント：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-168h,sema,SS}：定常状態での1投与間隔 (0~168時間) における血漿中セマグルチド濃度 - 時間曲線下面積 <p><u>薬物動態に関する主なセカンダリーエンドポイント：</u></p> |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● $C_{\max, \text{sema, SS}}$: セマグルチド (0.5 mg 及び 1.0 mg) 最終投与後 0~168 時間における定常状態での最高血漿中セマグルチド濃度 <p><u>薬力学的作用に関する主なセカンダリーエンドポイント :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● ベースライン (来院 2、Day 1) から投与終了 (来院 19、Day 92) までの体重の変化量 |
| <p>評価基準 : 安全性</p> <p><u>主な安全性エンドポイント :</u></p> <p>ベースライン (来院 2、Day 1) から事後調査 (来院 23) までの治験薬投与下で発現した有害事象 (Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする) の発現件数</p> |
| <p>統計手法 :</p> <p><u>被験者数の設定 :</u></p> <p>本試験における被験者数は正式な統計的検出力に基づいて算出されたものではない。</p> <p><u>解析対象集団の定義 :</u></p> <p>以下の解析対象集団を定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● FAS <ul style="list-style-type: none"> – 無作為割り付けられ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。 ● SAS <ul style="list-style-type: none"> – 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。SAS の被験者は「治療されたとおりの (as treated)」評価に寄与する。 <p><u>統計解析の内容 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● プライマリーエンドポイント : <ul style="list-style-type: none"> – $AUC_{0-168h, \text{sema, SS}}$ は、定常状態での 1 投与と間隔 (0~168 時間) における実際の時間及び濃度の実測値に基づく濃度 - 時間曲線下面積から、線形台形法を用いて算出した。$AUC_{0-168h, \text{sema, SS}}$ の解析には対数変換した値に基づく正規線形モデルを用いた。このモデルでは、人種、用量群、人種と用量群の交互作用を固定効果とした。 ● 薬物動態に関する主なセカンダリーエンドポイント : <ul style="list-style-type: none"> – $C_{\max, \text{sema, SS}}$ は、定常状態での投与後 168 時間までのすべての有効なセマグルチド濃度の最高値として求めた。$C_{\max, \text{sema, SS}}$ の解析にはプライマリーエンドポイントと同じモデルを用いた。 ● 薬力学的作用に関する主なセカンダリーエンドポイント : <ul style="list-style-type: none"> – 薬力学的作用エンドポイントは、予定されたすべての来院時に得たベースライン後の測定値を目的変数とし、来院、用量群 (セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg 又は プラセボ)、人種、人種と用量群との交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とする繰り返し測定に対する混合モデルにより別々に解析した。さらに、来院と用量群、来院と人種、来院と人種と用量群、来院とベースライン値の交互作用項を含めることとした。同一被験者の測定値に対し、無構造共分散行列を用いた。 ● 主な安全性エンドポイント : <ul style="list-style-type: none"> – 安全性エンドポイントは記述統計量を用いて評価した。 |
| <p>被験者背景 :</p> <p>各人種内において、投与群間 (0.5 mg、1.0 mg 及び プラセボ) で被験者背景及びベースライン特性の偏りはなかった。日本人被験者及びコーカシアン被験者の年齢は同様に、投与群間でも明らかな差は認められなかった [平均年齢 : 37.9 歳 (日本人)、34.8 歳 (コーカシアン)]。コーカシアン被験者は日本人被験者と比較して身長が高く (平均身長 : 1.80 m 及び 1.71 m)、体重が重かったが (平均体重 : 73.0 kg 及び 63.7 kg)、投与群間では明らかな差は認められなかった。BMI は人種間で同程度であった [平均 BMI (kg/m^2) : 21.8 (日本人)、22.5 (コーカシアン)]。</p> <p>健康被験者の選択基準と一致して、血糖関連パラメータのベースライン値はいずれの人種でも基準範囲内であった [平均 HbA1c : 5.2% (日本人)、5.2% (コーカシアン)、平均空腹時血糖値 : 4.8 mmol/L (85.9 mg/dL) (日本人)、4.7 mmol/L (84.7 mg/dL) (コーカシアン)]。</p> |
| <p>薬物動態及び薬力学的作用の結果 :</p> <p><u>プライマリーエンドポイント :</u></p> <p>$AUC_{0-168h, \text{sema, SS}}$</p> <p>人種及び用量別の定常状態での平均セマグルチド濃度 - 時間曲線は以下のとおりである。</p> |



| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - セマグルチド 1.0 mg : -8.3% (日本人)、-9.4% (コーカシアン) - プラセボ : 1.0% (日本人)、1.2% (コーカシアン) |
| <p>安全性の結果 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● セマグルチド (0.5 mg及び1.0 mg) の皮下投与に関して新たな安全性の問題は認められなかった。 ● 全体的な安全性プロファイルは、日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。 ● 有害事象 : <ul style="list-style-type: none"> - 死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象 (MESI) 及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。 - 23例において有害事象が42件報告されたが、日本人被験者とコーカシアン被験者の間に明らかな差は認められなかった (日本人 : 12例22件、コーカシアン : 11例20件) - 有害事象はいずれも軽度 (35件) 又は中等度 (7件) であった。 - セマグルチド群 (20例39件) ではプラセボ群 (3例3件) と比較して有害事象の発現件数が多く、0.5 mg群と比較して1.0 mg群が多かったが、人種間に明らかな差は認められなかった。有害事象の発現件数は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 0.5 mg (日本人 : 6例 8件、コーカシアン : 4例 6件) セマグルチド 1.0 mg (日本人 : 5例 13件、コーカシアン : 5例 12件) プラセボ (日本人 : 1例 1件、コーカシアン : 2例 2件) - 最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害の有害事象であった (42件中25件)。胃腸障害の有害事象の発現件数は以下のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 0.5 mg (日本人 : 5例 6件、コーカシアン : 2例 4件) セマグルチド 1.0 mg (日本人 : 3例 9件、コーカシアン : 2例 5件) プラセボ (日本人 : 1例 1件、コーカシアン : 0件) |
| <p>全体の結論 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 定常状態におけるセマグルチドの曝露量及び最高濃度は日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であり、予測されたとおり用量依存的に増加した。 ● セマグルチドの定常状態において、日本人被験者及びコーカシアン被験者のいずれにおいても用量依存的な体重減少を示した。 ● セマグルチドに関して新たな安全性又は忍容性の問題は認められなかった。全体的な安全性プロファイルは、日本人被験者とコーカシアン被験者で同程度であった。 |
| <p>本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013)、ICH-GCP (1996) 及びFDA 21 CFR 312.120 (2013) を遵守して実施された。</p> |

2.7.6.9 NN9536-4153

2.7.6.9.1 臨床試験概要

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Denmark | |
| 有効成分名： セマグルチド | |
| Trial ID NN9536-4153 | |
| Trial registration ID-number NCT02453711 | UTN – U1111-1155-4660 IND number – IND 126,360 EudraCT number – 2014-001540-38 |
| 治験の標題： 糖尿病を有していない肥満被験者を対象とした、セマグルチド1日1回投与の安全性及び有効性をプラセボ及び実薬リラグルチド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、多施設、国際共同、16群、並行群間比較試験 | |
| 治験責任医師名： 被験者の割り付けが行われた71の治験実施施設に各1名の治験責任医師を指名した。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に任命された。 <ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED] • [REDACTED] | |
| 治験実施施設： 本試験は以下の8ヵ国71施設で実施された： オーストラリア（5施設）、ベルギー（5施設）、カナダ（9施設）、ドイツ（6施設）、イスラエル（7施設）、ロシア（10施設）、英国（8施設）、米国（21施設） | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。 | |
| 治験期間： 開始日：2015年10月1日 終了日：2017年4月12日 | 開発のフェーズ： 第2相 |
| Cut-off date： ここに提示する結果は、2017年5月31日の時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 | |
| 報告書作成日： 2017年10月24日 | |

目的：

主要目的

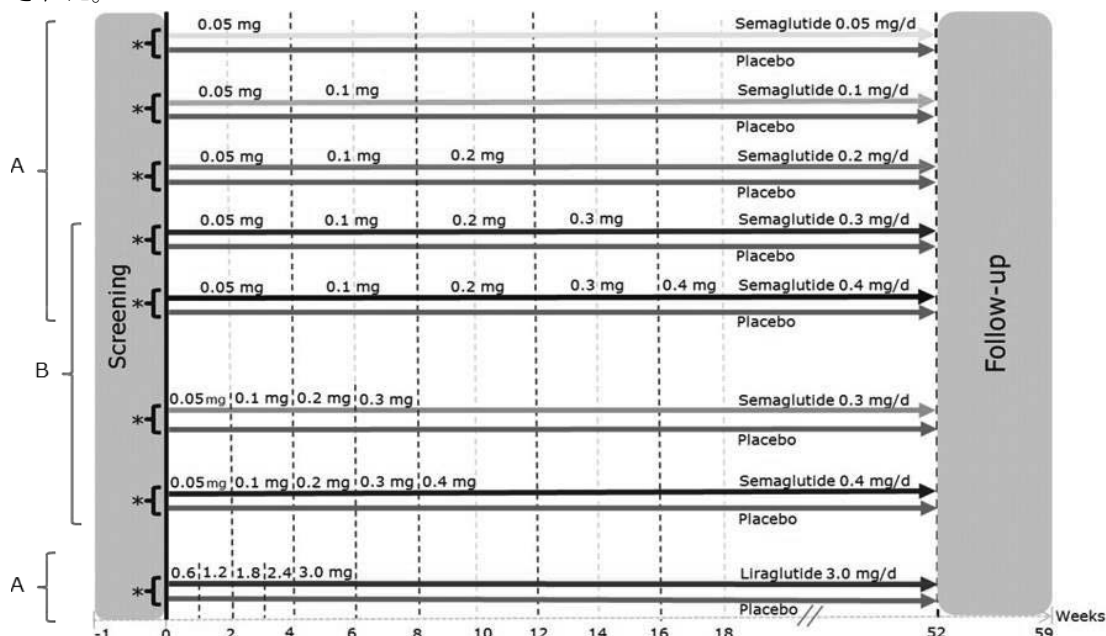
- 糖尿病を有していない肥満被験者を対象として、52週における体重の減少及び維持に関して、5用量のセマグルチド1日1回投与の用量反応関係をプラセボ1日1回投与を対照に評価する。

副次的目的

- 糖尿病を有してい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対する効果について、セマグルチド1日1回投与とリラグルチド3.0 mg 1日1回投与を比較する。
- 以下の項目に対するセマグルチド1日1回投与とプラセボ及びリラグルチド3.0 mg 1日1回投与の効果と比較する。
 - 糖代謝
 - 心血管リスク因子
 - 降圧剤及び脂質低下薬の変化
 - 食生活カウンセリングの遵守状況
 - 患者報告の体重関連のQoL及び一般的な健康状態
- 糖尿病を有していない肥満被験者を対象として、5用量のセマグルチド1日1回投与の安全性及び忍容性をプラセボ及びリラグルチド3.0 mg 1日1回投与と比較する。
- 糖尿病を有していない肥満被験者を対象として、2用量のセマグルチド1日1回投与の2週毎及び4週毎の用量漸増の効果を比較する。
- 糖尿病を有していない肥満被験者を対象として、2用量のセマグルチド1日1回投与の2週毎及び4週毎の用量漸増の忍容性を比較する。
- 52週の体重減少が予測される早期レスポンドを特定するための基準を検討する。

治験方法：

本試験は、糖尿病を有していない肥満被験者を対象とした52週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同、16群、並行群間比較試験であった。試験期間は合計60週間であり、1週間のスクリーニング期間、52週間の投与期間及び7週間の治験薬投与終了後フォローアップ期間から構成された。



*Each active treatment arm was blinded towards placebo with matching injection volumes, but not towards the other treatment arms. A. The dose-finding part of the trial (part A). B. The dose escalation part of the trial (part B).

適格例は、インターネットを介したインタラクティブウェブ応答システム (IWRS) を用いた中央割り付けにより、1日あたりの目標用量としてセマグルチド0.05、0.1、0.2、0.3又は0.4 mg (4週毎に用量漸増)、セマグルチド0.3又は0.4 mg [2週毎に用量漸増 (急速用量漸増：0.3 mg (F群) 又は0.4 mg (F群)]、リラグルチド3.0 mg (毎週用量漸増) 又はプラセボ (各実薬に相当する容量) を投与する16群に実薬6：プラセボ1の比率で無作為割り付けされた。無作為割り付けにあたり、性別で層別し、女性が被験者集団の70%を超えないよう上限を設けた。すべての投与群の被験者は、無作為割り付け来院時から、月に1回、栄養及び身体的活動に関するカウンセリングを受けた。

計画及び解析された被験者数：

計 1,336 例の糖尿病を有していない成人肥満被験者をスクリーニングし、最大 963 例の被験者を無作為割り付けする計画であった。

被験者の内訳

| | Sema 0.05 mg N (%) | Sema 0.1 mg N (%) | Sema 0.2 mg N (%) | Sema 0.3 mg N (%) | Sema 0.4 mg N (%) | Sema 0.3 mg F N (%) | Sema 0.4 mg F N (%) | Lira 3.0 mg N (%) | Placebo pool N (%) | Total N (%) |
|-----------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|
| Screened | | | | | | | | | | 1111 |
| Randomised | 103 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 102 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 136 (100) | 957 (100) |
| Exposed | 103 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 102 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 136 (100) | 957 (100) |
| On-treatment at week 52 ^a | 77 (74.8) | 88 (86.3) | 87 (84.5) | 88 (85.4) | 82 (80.4) | 75 (73.5) | 91 (88.3) | 86 (83.5) | 103 (75.7) | 777 (81.2) |
| Discontinued trial product | 26 (25.2) | 14 (13.7) | 16 (15.5) | 15 (14.6) | 20 (19.6) | 27 (26.5) | 12 (11.7) | 17 (16.5) | 33 (24.3) | 180 (18.8) |
| Adverse event | 7 (6.8) | 8 (7.8) | 5 (4.9) | 4 (3.9) | 15 (14.7) | 17 (16.7) | 8 (7.8) | 9 (8.7) | 4 (2.9) | 77 (8.0) |
| Protocol violation | 6 (5.8) | 1 (1.0) | 2 (1.9) | 3 (2.9) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 3 (2.9) | 4 (2.9) | 22 (2.3) |
| Pregnancy | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.1) |
| Other | 13 (12.6) | 5 (4.9) | 8 (7.8) | 8 (7.8) | 4 (3.9) | 9 (8.8) | 3 (2.9) | 5 (4.9) | 25 (18.4) | 80 (8.4) |
| Retrieved at visit 22x ^b | 15 (14.6) | 7 (6.9) | 7 (6.8) | 8 (7.8) | 18 (17.6) | 21 (20.6) | 9 (8.7) | 10 (9.7) | 20 (14.7) | 115 (12.0) |
| Withdrawn from trial | 11 (10.7) | 7 (6.9) | 9 (8.7) | 7 (6.8) | 2 (2.0) | 6 (5.9) | 3 (2.9) | 7 (6.8) | 13 (9.6) | 65 (6.8) |
| Withdrawal by subject | 5 (4.9) | 4 (3.9) | 6 (5.8) | 4 (3.9) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 7 (5.1) | 29 (3.0) |
| Lost to follow-up | 5 (4.9) | 3 (2.9) | 2 (1.9) | 3 (2.9) | 1 (1.0) | 5 (4.9) | 2 (1.9) | 6 (5.8) | 6 (4.4) | 33 (3.4) |
| Death | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.1) |
| Other | 1 (1.0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.2) |
| Full analysis set | 103 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 102 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 136 (100) | 957 (100) |
| Safety analysis set | 103 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 102 (100) | 102 (100) | 103 (100) | 103 (100) | 136 (100) | 957 (100) |

Abbreviations: %: Percentages based on randomised subjects; F = fast dose escalation; Lira = liraglutide; N = Number of subjects; Sema = semaglutide.

^aOn-treatment at week 52' completed week 52 visit without discontinuation of trial product. ^bRetrieved at visit 22x' completed week 52 visit after discontinuation of trial product.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：試験に関連する何らかの手順を開始する前に試験参加について文書による同意が得られている。18歳以上（同意取得時点）の男性又は女性。スクリーニング来院時の体容量指数（BMI、kg/m²）が30.0以上。体重減少の介入を試みても適切に管理できなかった経験を1回以上有する（治験責任医師の判断による）。

主な除外基準：スクリーニング時にグリコヘモグロビン (HbA_{1c}) が 6.5%以上であり、1 型又は 2 型糖尿病と診断されている被験者。甲状腺機能低下症／甲状腺機能亢進症（甲状腺刺激ホルモン [TSH] が 6 mIU/L を超える、又は 0.4 mIU/L 未満と定義）を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内に血糖降下薬による治療を受けた被験者。スクリーニング時のカルシトニン 50 ng/L 以上の被験者。甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴を有する被験者。慢性又は急性膵炎の既往歴を有する被験者。内分泌障害（例：クッシング症候群）に誘発された肥満の被験者。スクリーニング前 90 日以内に大幅な体重変化をもたらさうる薬剤による治療を受けた被験者。外科的な肥満治療の既往（スクリーニングの 1 年以上前であれば脂肪吸引及び／又は腹部形成は許容される）を有する被験者。無作為割り付け前 2 年以内の大うつ性障害。その他の重度の精神障害（例：統合失調症、双極性障害）の既往を有する被験者。自殺企図の病歴を有する被験者。スクリーニング時の収縮期血圧：160 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧：100 mmHg 以上の被験者。スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍（ただし皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、ポリープ、上皮内癌を除く）を有する又は既往歴のある被験者。妊婦、授乳婦、妊娠を希望している、又は妊娠する可能性のある女性被験者で適切な避妊法を受け入れられない被験者。

主な投与中止基準：安全性の懸念があると治験責任医師が判断した場合。妊娠又は妊娠の希望がある場合。無作為割り付けされた治験薬の目標投与量による治療が忍容できない場合。2 型糖尿病の診断を受け、メトホルミン以外の薬剤による治療を受ける場合。急性膵炎又は甲状腺髄様癌の診断を受けた場合。外科肥満手術を受ける場合。体重減少用に処方された orlistat、zonisamide、topiramate、lorcaserin、henteremine、bupropion、naltrexone、GLP-1 受容体作動薬の単剤使用又は併用、若しくは治験責任医師が体重変化の可能性があると判断した薬剤の使用。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液 1.0 mg/mL (3.0 mL NovoPen[®] 4 カートリッジに充填) を用いて、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg (4 週毎に用量漸増) 又は 0.3 mg 及び 0.4 mg (2 週毎に用量漸増) を食事時間に関係なく、1 日のいずれかの時点で 1 日 1 回皮下投与した。投与は 0.05 mg/日 で開始し、0.1 mg/日 まで増量した後、目標用量に達するまで 0.1 mg/日 ずつ漸増した。

忍容できない胃腸障害の副作用が認められた場合、用量漸増時期を遅らせることができた。4 週毎の用量漸増では、次の用量への漸増を最長 7 日延期することを可とし、各用量を最長 5 週間投与することを許容した。2 週毎の用量漸増では、次の用量への漸増を最長 4 日延期することを可とし、各用量を最長 2 週間+4 日間投与することを許容した。副作用が持続する場合、被験者が治験薬投与中止基準に抵触するかの評価を行い、基準のいずれかに抵触すれば、治験薬投与を中止することとした。目標用量に到達後は当該用量を維持しなければならないこととした。

セマグルチドのロット番号 (有効期限) : EW5G922 (2016 年 10 月 27 日、2017 年 4 月 27 日、2017 年 10 月 27 日)

投与期間：

52 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチドプラセボは 3.0 mL NovoPen[®] 4 カートリッジに充填された状態で提供され、セマグルチドと同様に皮下投与された。プラセボの組成は、有効成分が含まれていないことを除き、治験薬セマグルチドの組成と同じであった。プラセボのロット番号 (有効期限) : DW5D550 (2017 年 3 月 29 日) 及び EW5G034 (2017 年 8 月 25 日)

リラグルチド注射液 6.0 mg/mL は、PDS290 ペン型注入器 (3.0 mL) に充填された状態で提供され、3.0 mg を皮下投与した。胃腸障害の副作用の発現を抑えるため、リラグルチドは、0.6 mg/日 で開始し、7 日毎に 0.6 mg/日 ずつ漸増し、目標用量である 3.0 mg まで漸増した。用量漸増中、用量の増加が忍容できない被験者については、治験責任医師が最長 7 日間までの範囲の延長で用量漸増を個別に調整した。すべての被験者は無作為割り付けから 5 週間以内に目標用量である 3.0 mg に達することとし、準拠できない場合には、被験者が治験薬投与中止基準に抵触するかの評価を行った。目標用量に到達後は当該用量を維持しなければならないこととした。リラグルチドのロット番号 (有効期限) : EP50977 (2017 年 7 月 14 日)

リラグルチドプラセボは、PDS290 ペン型注入器（3.0 mL）に充填された状態で提供され、リラグルチドと同様に皮下投与された。プラセボの組成は、有効成分が含まれていないことを除き、リラグルチドの組成と同じであった。リラグルチドプラセボのロット番号（有効期限）：EV40042（2017年3月29日）及びEV40049（2017年8月25日）

評価基準：有効性

体重、ウエスト周囲長、ウエスト・ヒップ周囲長比、BMI、HbA_{1c}、空腹時血糖値（FPG）、収縮期及び拡張期血圧、脂質、高感度C-反応性蛋白、患者報告の体重関連 QOL 及び一般的健康状態、降圧剤及び脂質低下薬による治療、ならびに栄養指導遵守状況

評価基準：安全性

有害事象（独立した外部のイベント判定委員会により判定される事前に規定した特に注目すべき医学領域及び追加データ収集が必要な事象が含まれる）、身体測定、低血糖、悪心、嘔吐、下痢及び便秘、悪心質問票、心電図、脈拍、安全性の臨床検査、精神的健康状態、ならびに治療中及び治療後の抗セマグルチド抗体

統計手法：

解析対象集団及び観察期間

本試験では2つの解析対象集団を設定した。

最大の解析対象集団（full analysis set [FAS]）：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「無作為割り付けされたとおり（as randomised）」の評価に寄与した。

安全性解析対象集団（safety analysis set [SAS]）：治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を含めた。SASの被験者は「治療されたとおり（as treated）」の評価に寄与した。

FASを有効性エンドポイントのすべての解析で使用し、SASは安全性エンドポイントのすべての解析で使用した。

本試験では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とった日までと定義した。

On-treatment 観察期間：有害事象及び低血糖を除くすべてのエンドポイントについては、治験薬の初回投与から最終投与までの期間とし、有害事象及び低血糖については、治験薬の初回投与から投与終了後7週間の確認期間までの期間と定義した。

Estimand

本試験では2つの estimand を定義した。

有用性 estimand（de facto）：治療へのアドヒアランスに関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるセマグルチド1日1回投与のプラセボ及びリラグルチド3.0 mg に対する52週後の治療効果の平均を定量化する。

有効性 estimand（de-jure）：無作為割り付けされたすべての被験者において、計画された試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、セマグルチド1日1回投与のプラセボ及びリラグルチド3.0 mg に対する52週後の治療効果の平均を定量化する。

プライマリーエンドポイントの繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）解析を除き、すべての統計解析は有用性 estimand を検討した。有用性 estimand を評価するにあたり、in-trial 観察期間のデータを用いてエンドポイントを解析した。有効性 estimand の評価には on-treatment 観察期間のデータを用いた。

データの提示

統計的推論及びデータの提示は2つのパートに分けた。

パート A：セマグルチド5用量の効果、安全性及び忍容性をプラセボ及びリラグルチド3.0 mg と比較検討する**用量設定**パート。

パート B：探索的な検討。セマグルチド2用量の2週毎と4週毎の用量漸増の効果及び忍容性を検討した**用量漸増**パート。

プラセボ群の併合

プラセボの投与量又は用量漸増の違いによるエンドポイントへの影響は大きくないと仮定し、8つの異なるプラセボ群を併合した。8つのプラセボ群を異なる群として主要解析と同様の解析を行うことにより、この仮定の適切性を探索した。これらの解析ではプラセボの用量間で系統的な差はみられなかった。このため、本治験総括報告書の本文にはプラセボを併合した群（以降、プラセボ群）の結果のみ記載したが、すべての有効性エンドポイントの記述統計量は、16の投与群別及びプラセボ併合群について提示した。

プライマリーエンドポイント

- ベースラインから 52 週までの体重の変化率 (%)

主な補足的セカンダリーエンドポイント^a

- ベースラインから 52 週までに体重減少率 5%以上を達成した被験者の割合
- ベースラインから 52 週までに体重減少率 10%以上を達成した被験者の割合
- ベースラインから 52 週までの体重の変化量 (kg)
- ベースラインから 52 週までの HbA_{1c} の変化量
- ベースラインから 52 週までの空腹時血糖値の変化量

^a有効性に関する主な補足的セカンダリーエンドポイントは公開対象として事前に選択されており、これらの結果を本臨床試験概要に記載した。上記以外の有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、ウェスト周囲長、心血管リスク因子、患者報告アウトカム (PRO)、降圧剤及び脂質低下薬による治療ならびに栄養指導の遵守状況であった。これらのエンドポイントのすべての結果は治験総括報告書に記載した。

安全性に関するエンドポイント

- 試験期間中の有害事象の発現件数
- 試験期間中の低血糖の発現件数
- 週ごとの新規及び進行中の悪心、嘔吐、下痢及び便秘の事象数
- 悪心：
 - 悪心質問票の個別スコア
 - 数値化スケール (NRS) スコアの重症度
- 以下の項目に関するベースラインから 52 週までの変化
 - 心電図
 - 脈拍数
 - 血液学的検査 (ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画)
 - 血液生化学的検査 (クレアチニン、クレアチンキナーゼ、血中尿素、アルブミン、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ナトリウム、カリウム、総カルシウム、アミラーゼ、リパーゼ、カルシトニン、TSH)
 - 「コロンビア自殺重症度評価尺度」 (Columbia Suicide Severity Rating Scale; C-SSRS) 及び「こころとからだの質問票-9」 (Patient Health Questionnaire-9:PHQ-9) により評価した精神的健康状態
- 投与中及び投与後の抗セマグルチド抗体

有効性エンドポイントの統計解析

ベースライン値は、来院 1 及び 2 に得られた値のうち最後に測定した値と定義する。

主要 (有用性) 解析は、'jump-to-reference' 多重代入法 (J2R-MI) に基づき行った。第一に、プラセボ群のみで観察された 52 週目の体重測定値 (kg) を用いて補完モデルを推定した。第二に、当該補完モデルからすべての投与群の欠測値を補完することにより、FAS に含まれる被験者の複写データ (100 個) を生成した。各完全データセットにおいてプライマリーエンドポイントを算出し、共分散分析

(ANCOVA) モデルを用いて解析した。第三に、1000 個の解析結果を Rubin の方法により統合した。52 週後のセマグルチド及びプラセボ、リラグルチド 3.0 mg 及びプラセボ、異なる用量のセマグルチド群、ならびにセマグルチド及びリラグルチド 3.0 mg 群のそれぞれの比較対について、群間差 (95%信頼区間 [CI]) を提示した。この解析では、プラセボ群で 52 週の値が欠測である被験者はプラセボ群の完了例と同様の反応を有し、実薬群で 52 週の値が欠測である被験者は、中止時期に関係なく全試験期間を通し

てプラセボ群で治療されていたという仮定の下で補完を行った。試験期間を通じて、投与中止の時期を問わず、52週目のエンドポイントデータに欠測値のあるプラセボ群の被験者の反応は、完全データを有するプラセボ群の被験者の反応と同様であると想定し、52週目のエンドポイントデータに欠測値のある実薬群の被験者はプラセボ群として解析した。

パート A のセマグルチドの各用量とプラセボの多重比較については、Dunnett の方法に基づく信頼区間及び p 値の調整を行った。パート B では多重性の調整は行わなかった。

主要解析における欠測データの仮定に対し、投与群間の対比の推定値の安定性を評価するため、感度分析を実施した。有効性の estimand を検討するため、ベースラインから投与 52 週までの体重の変化率 (%) の投与群間比較を行う MMRM による解析を実施した。

5%及び 10%レスポnderのエンドポイントはロジスティック回帰を用いて投与群間比較を行った。

用量反応モデリング

リラグルチド 3.0 mg に相当する体重減少をもたらすセマグルチド用量を、3つのパラメータで規定される E_{max} モデルで推定した。この解析では、主要解析から得られたセマグルチドの各用量の体重減少率の推定値及び共分散行列をモデルに当てはめた。デルタ法を用いて、リラグルチド 3.0 mg に相当するセマグルチドの用量の推定値の 95%信頼区間を算出した。感度分析から得られた推定値を使用し、この用量反応解析を繰り返し実施した。

ベネフィット・リスクに関する考察を裏付けるため、体重減少率 5%及び 10%以上（ベースラインから投与 52 週まで）を達成した被験者、1 件以上の胃腸障害の有害事象を発現した被験者、胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者に関しても、用量反応解析を実施した。

安全性に関するエンドポイントの解析

全体として、安全性の結果は記述統計量を用いて記述及び解析した。脈拍、アミラーゼ及びリパーゼも MMRM を用いて統計解析を行うこととした。用量反応の評価はセマグルチド 5 用量（以下「各セマグルチド群」）に基づく。安全性及び忍容性は主にこれらの 5 つのセマグルチド群を全体的に評価し、プラセボ群及びリラグルチド 3.0 mg 群と比較した（すなわち、本試験のパート A）。5 つのセマグルチド群全体を通じたの有害事象の発現頻度を記載するにあたり、その範囲を最低値及び最高値で提示するが、それらの値がセマグルチドの最低用量及び最高用量での値に対応するとは限らない。2 週毎及び 4 週毎の用量漸増の効果を検討した本試験のパート B の安全性及び忍容性の結果については簡潔に示す。

被験者背景：

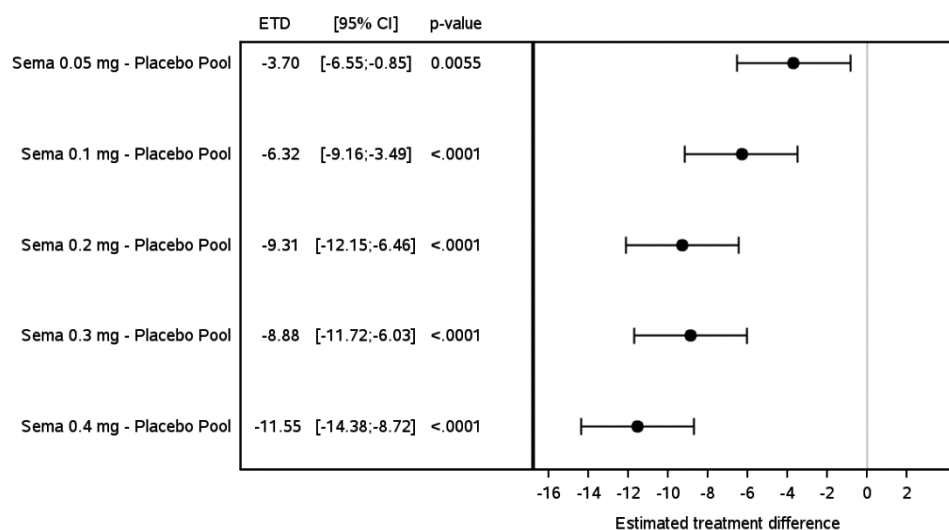
被験者背景及びベースラインの特性

| | Sema 0.05 mg | Sema 0.1 mg | Sema 0.2 mg | Sema 0.3 mg | Sema 0.4 mg | Sema 0.3 mg F | Sema 0.4 mg F | Lira 3.0 mg | Placebo pool | Total |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Sex; females (%) | 67 (65 0) | 66 (64 7) | 66 (64 1) | 66 (64 1) | 66 (64 7) | 66 (64 7) | 67 (65 0) | 67 (65 0) | 88 (64 7) | 619 (64 7) |
| Age; years (SD) | 46 97 (12 80) | 45 24 (12 62) | 44 37 (11 24) | 46 73 (12 02) | 48 37 (13 44) | 47 10 (12 05) | 46 07 (13 51) | 48 50 (11 22) | 46 42 (12 80) | 46 63 (12 46) |
| Height; m (SD) | 1 68 (0 09) | 1 68 (0 10) | 1 69 (0 09) | 1 68 (0 09) | 1 69 (0 10) | 1 68 (0 09) | 1 68 (0 10) | 1 68 (0 10) | 1 69 (0 11) | 1 68 (0 10) |
| Body weight; kg (SD) | 111 29 (23 17) | 111 31 (21 47) | 114 49 (24 53) | 111 51 (22 96) | 113 20 (26 42) | 108 11 (22 08) | 109 56 (21 33) | 108 71 (21 94) | 114 19 (25 37) | 111 48 (23 39) |
| BMI; kg/m ² (SD) | 39 13 (6 52) | 39 60 (7 36) | 40 13 (6 94) | 39 59 (7 07) | 39 87 (8 76) | 38 15 (6 53) | 38 52 (5 89) | 38 63 (6 57) | 40 05 (7 18) | 39 32 (7 03) |
| WC, cm (SD) | 116 96 (14 63) | 117 13 (13 74) | 119 06 (15 19) | 118 14 (15 06) | 119 00 (16 26) | 117 05 (13 82) | 116 79 (15 48) | 116 22 (13 84) | 119 50 (15 89) | 117 82 (14 91) |
| SBP, mmHg (SD) | 126 53 (14 11) | 127 32 (13 41) | 126 70 (14 39) | 129 31 (13 33) | 126 60 (13 58) | 126 57 (15 28) | 126 30 (14 79) | 130 56 (13 97) | 128 05 (14 42) | 127 57 (14 17) |
| DBP, mmHg (SD) | 79 25 (9 14) | 79 81 (9 62) | 79 90 (9 72) | 81 83 (8 95) | 79 35 (9 73) | 79 46 (9 18) | 79 15 (9 39) | 80 76 (8 71) | 81 07 (8 65) | 80 10 (9 22) |
| HbA _{1c} , % (SD) | 5 51 (0 35) | 5 45 (0 43) | 5 41 (0 39) | 5 51 (0 38) | 5 47 (0 42) | 5 48 (0 41) | 5 49 (0 42) | 5 53 (0 38) | 5 54 (0 38) | 5 49 (0 40) |

Abbreviations: BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; F = fast dose escalation; HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin; Lira = liraglutide; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation; Sema = semaglutide; WC = waist circumference; % = percentage of subjects.

有効性の結果：**プライマリーエンドポイント**

- 全体として、ベースラインから 52 週までの体重減少率 (%) は、セマグルチド 0.2 mg 群及び 0.3 mg 群ではわずかに逆転していたものの、用量の増加に伴い大きくなった (推定値：セマグルチド 0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg 及び 0.4 mg 群でそれぞれ-5.99%、-8.62%、-11.60%、-11.17%及び-13.84%、セマグルチド 0.3 mg F 群及びセマグルチド 0.4 mg F 群でそれぞれ-11.38%及び-16.29%、リラグルチド 3.0 mg 群で-7.76%、プラセボ群で-2.29%)。
- 主解析では、ベースラインから 52 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 5 用量すべての群で統計的に有意に大きかった。



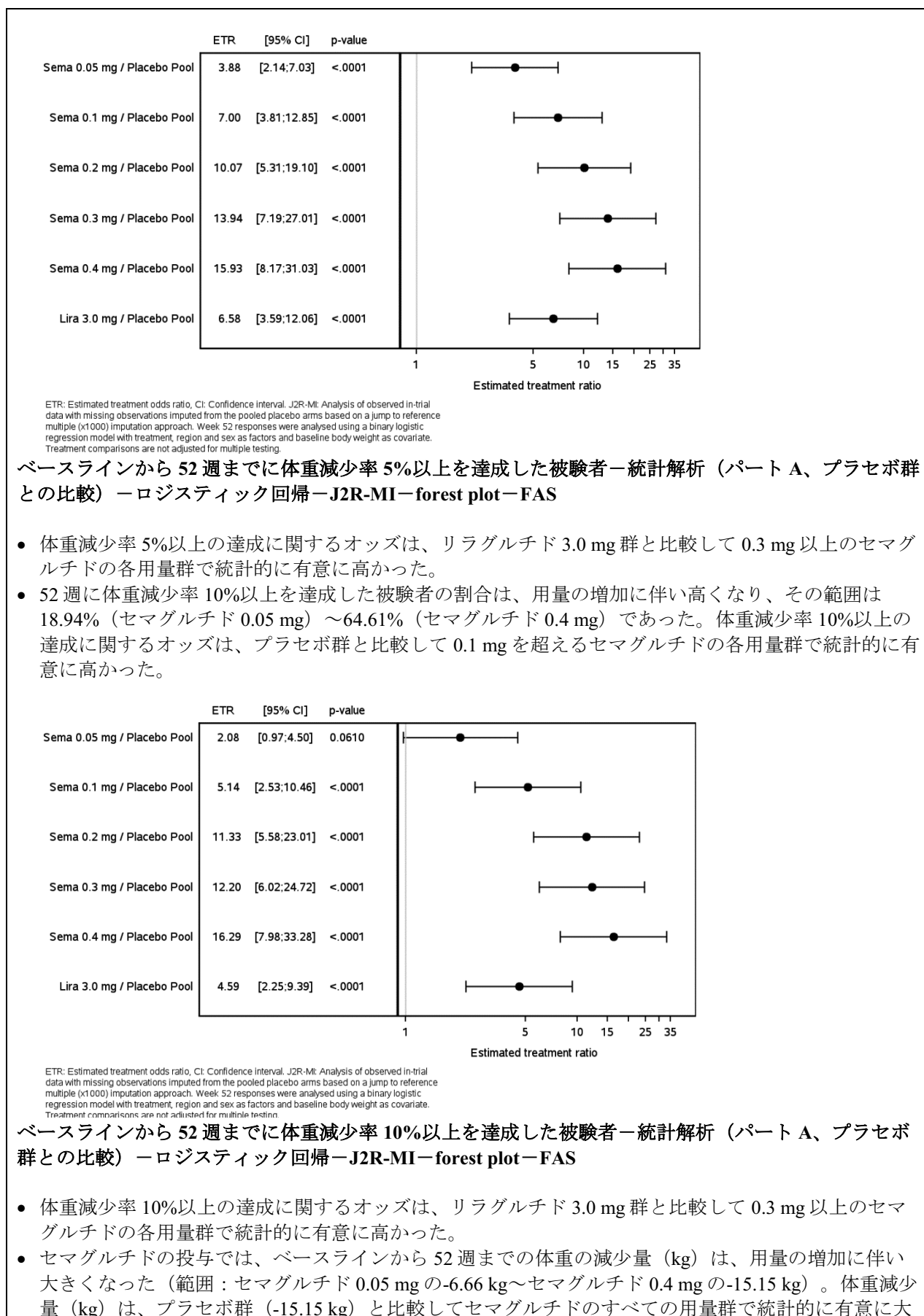
ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval, J2R-MI: Analysis of in-trial data with missing observations imputed from the pooled placebo arms based on a jump to reference multiple (x1000) imputation approach. Week 52 responses were analysed using an analysis of covariance model with treatment, region and sex as factors and baseline body weight as covariate. Dunnett's method was used to adjust for multiple comparisons.

ベースラインから 52 週までの体重減少率 (%) — 検証的な主解析 (パート A) — ANCOVA — J2R-MI — forest plot — FAS

- 体重におけるセマグルチドの各用量群とリラグルチド 3.0 mg 群の群差の推定値は 1.77% (セマグルチド 0.05 mg) ~ -6.08% (セマグルチド 0.4 mg) の範囲であった。ベースラインから 52 週までの体重減少率は、リラグルチド 3.0 mg 群と比較して 0.2 mg 以上のセマグルチドの各用量群で統計的に有意に大きかった。
- ベースラインから 52 週までの体重減少率は、セマグルチド 0.4 mg では 4 週毎の用量漸増 (-13.84%) と比較して 2 週毎の用量漸増 (-16.29%) で統計的に有意に大きかった (群差の推定値：-2.45 [95% CI: -4.76; -0.13])。セマグルチド 0.3 mg では用量漸増法の違いによる有意差は認められなかった。

主な補足的セカンダリーエンドポイント**体重減少に関するパラメータ**

- 52 週に体重減少 5%以上を達成した被験者の割合は、用量の増加に伴い高くなり、その範囲は 53.50% (セマグルチド 0.05 mg) ~ 82.52% (セマグルチド 0.4 mg) であった。体重減少 5%以上の達成に関するオッズは、プラセボ群と比較してセマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に高かった。



きく、リラグルチド 3.0 mg 群 (-8.47 kg) と比較して 0.2 mg 以上のセマグルチドの各用量群で統計的に有意に大きかった。

糖代謝

- ベースラインから 52 週までの HbA_{1c} の低下 (推定値) は、すべてのセマグルチドの用量の範囲で、用量の増加に伴い大きくなった (セマグルチド 0.05 mg : -0.13% ~ セマグルチド 0.4 mg : -0.29%、リラグルチド 3.0 mg 群 : -0.21%)。HbA_{1c} の低下量は、プラセボ群 (-0.01%) と比較してセマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった。
- ベースラインから 52 週までの空腹時血糖値の低下 (推定値) は、すべてのセマグルチドの用量の範囲で、用量の増加に伴い大きくなった (セマグルチド 0.05 mg 群 : -0.29 mmol/L ~ セマグルチド 0.4 mg 群 : -0.43 mmol/L、リラグルチド 3.0 mg 群 : -0.35 mmol/L)。空腹時血糖値の低下量は、プラセボ群 (0.01 mmol/L) と比較してセマグルチドのすべての用量群で統計的に有意に大きかった。

安全性の結果 :

本試験の全般的な安全性の結論は以下のとおりである。

- 52 週間の投与期間中、糖尿病を有していない肥満被験者において、セマグルチドは安全性に問題はなく忍容性は良好であり、全般的に安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
- 有害事象の発現頻度は、セマグルチド (範囲 : 90.3% ~ 96.1%、5412 ~ 7427 件 / 1000 人・年) の用量の増加に伴い高くなり、プラセボ群と比較してすべての用量群で高かった (78.7%、4845 件 / 1000 人・年)。リラグルチド 3.0 mg 群では、85.4% の被験者が有害事象を発現した (5745 件 / 1000 人・年)。用量に依存した増加及びプラセボ群との差は主に胃腸障害の有害事象に起因するものであった。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの用量ごとに異なり、用量に伴う明らかな傾向はみられなかった (範囲 : 4.9% ~ 12.7%、66.4 ~ 213.3 件 / 1000 人・年)。重篤な有害事象が最も高頻度に認められたのは、セマグルチド 0.05 mg 群 (12.6%、170.7 件 / 1000 人・年) 及びセマグルチド 0.4 mg 群 (12.7%、213.3 件 / 1000 人・年) であった。セマグルチドの各用量群における重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群 (8.1%、121.3 件 / 1000 人・年) と同程度であり、リラグルチド 3.0 mg 群 (3.9%、47.4 件 / 1000 人・年) と比較して高かった。
- 本試験中にセマグルチド 0.4 mg F 群の 1 例が死亡した。当該被験者では、転帰が死亡となった 2 件の重篤な有害事象 (転移性卵巣癌及び肺炎) が報告された。これらの重篤な有害事象は、治験責任医師によりいずれも治験薬との因果関係はないと判定された。
- 有害事象により治験薬投与を早期に中止した被験者の割合は概して低かったが、セマグルチドの用量の増加に伴って高くなる傾向がみられ (範囲 : 3.9% ~ 14.7%)、また、プラセボ群 (2.9%) と比較してすべてのセマグルチドの用量群で高かった。有害事象により治験薬投与を早期に中止した被験者の割合は、リラグルチド 3.0 mg 群 (8.7%) と比較して、0.3 mg 以下のセマグルチドの用量群で低かったが、セマグルチド 0.4 mg 群 (14.7%) では高かった。また、この割合は、セマグルチド 0.3 mg 群と比較してセマグルチド 0.3 mg F 群で高く、セマグルチド 0.4 mg 群と比較してセマグルチド 0.4 mg F 群で低かった。
- 器官別大分類の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチドの用量依存的に増加し (範囲 : 62.1% ~ 82.4%、1526 ~ 3325 件 / 1000 人・年)、プラセボ群 (38.2%、811.4 件 / 1000 人・年) と比較してセマグルチドのすべての用量群で高かった。0.3 mg 以下のセマグルチドすべての用量群では、胃腸障害の有害事象の発現頻度はリラグルチド 3.0 mg 群 (74.8%、2427 件 / 1000 人・年) と比較して低かったが、セマグルチド 0.4 mg 群 (82.4%、3325 件 / 1000 人・年) ではリラグルチド 3.0 mg と比較して高かった。胃腸障害の有害事象の発現頻度は、セマグルチド 0.3 mg 群と比較してセマグルチド 0.3 mg F 群で高く、セマグルチド 0.4 mg 群と比較してセマグルチド 0.4 mg F 群で低かった。最も高頻度に認められた胃腸障害の有害事象 (発現頻度の高い順) は、悪心、下痢、便秘及び嘔吐であり、いずれもプラセボ群と比較してセマグルチドの各用量群及びリラグルチド 3.0 mg 群でその発現頻度は高かった。
- 悪心に関する質問票で報告された悪心評価で、投与群間に明らかな違いはなかった。同様に NRS スコアで評価した悪心の重症度にも投与群間に違いはなかった。
- 胆嚢障害に関連する有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はセマグルチドの用量の増加に伴い高くなった (範囲 : 1.9% ~ 5.9%、18.8 ~ 58.2 件 / 1000 人・年)。セマグルチド 0.3 mg 群 (2.9%、47.4 件 / 1000 人・年) 及び 0.4 mg 群 (5.9%、58.2 件 / 1000 人・年) では、プラセ

ボ群 (3.7%、37.9 件/1000 人・年) と比較して、これらの事象の単位時間あたりの発現件数は多かった。リラグルチド 3.0 mg 群では胆嚢障害に関連する有害事象は報告されなかった。

- 低血糖は ADA の低血糖の定義により分類された。計 53 例 86 件の低血糖が報告された (急速用量漸増群及び対照群を含む)。低血糖の発現頻度はセマグルチドの用量の増加に伴いわずかに増加したが (範囲: 1.0%~8.8%、10.0~97.0 件/1000 人・年)、プラセボ群 (5.9%、136.5 件/1000 人・年) 及びリラグルチド 3.0 mg 群 (3.9%、37.9 件/1000 人・年) と比較して顕著な差はなかった。重大な低血糖は報告されなかった。
- 合計で 92 例 111 件の精神障害が報告された (急速用量漸増群及び対照群を含む)。事象を報告した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はセマグルチドの各用量群全体でばらつきがあり、明らかな用量依存的な傾向はみられなかった。発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はプラセボ群及びリラグルチド 3.0 mg 群と同程度であった。C-SSR 及び PHQ-9 質問票で評価した精神的な健康状態の評価で投与群間に顕著な差はなかった。
- その他の種類の有害事象 (肺炎、肝障害、心血管障害、免疫原性関連障害、新生物、腎障害、甲状腺障害) については、明らかな用量依存的な傾向はみられず、投与群間に顕著な差も認められなかった。
- ベースラインから 52 週までの脈拍数の増加量 (推定値) は、プラセボ群 (-0.86 bpm) と比較して、0.1 mg 以上のすべてのセマグルチドの用量群 (範囲: 1.88 ~ 3.46 bpm) で有意に大きかった。セマグルチド 0.05 mg 群 (-0.33 bpm) 及びプラセボ群 (-0.86 bpm) では、脈拍数の増加量 (推定値) について、リラグルチド 3.0 mg 群 (2.63 bpm) との間に統計的な有意差が認められたいずれの投与群でも、臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった。
- ベースラインから 52 週までのリパーゼの増加量 (推定値) は、プラセボ群と比較して、セマグルチドのすべての用量群で有意に大きかった。セマグルチド 0.05 mg 群とセマグルチド 0.1 mg 群では、ベースラインから 52 週までのリパーゼの変化量はリラグルチド 3.0 mg 群と比較して有意に小さかったが、他のセマグルチドの用量群については、リラグルチド 3.0 mg 群の間に統計的な有意差は認められなかった。
- 0.1 mg を超えるセマグルチドの用量群では、ベースラインから 52 週までのアミラーゼの増加量 (推定値) はプラセボ群より大きかった。すべてのセマグルチドの用量群とリラグルチド 3.0 mg 群の間に統計的な有意差はなかった。
- 試験開始から 28 週間、セマグルチドの各用量群及びリラグルチド 3.0 mg 群ではベースライン値と比較して ALT 及び AST が低下した。28 週以降は、ALT 及び AST はおおむね一定であるか又は試験期間を通してさらに低下した。プラセボ群でも ALT のわずかな低下が認められたが、低下量はプラセボ群と比較してセマグルチドの各用量群で顕著であった (明らかな用量依存的な傾向はみられない)。プラセボ群の AST は試験期間を通しておおむね安定しており、セマグルチドの各用量群及びリラグルチド 3.0 mg 群と異なり、低下は認められなかった。
- いずれの投与群においても、ベースラインから投与終了時まで、血液学的検査又は他の生化学的検査パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 本試験期間中に抗セマグルチド抗体を発現した被験者は認められず、免疫原性反応の発現に関する懸念がないことが裏付けられた。
- セマグルチド 0.3 mg F 及びセマグルチド 0.4 mg F の用量漸増法 (本試験のパート B) では忍容性の結果は異なるものであり、胃腸障害の有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現頻度は、セマグルチド 0.3 mg 群と比較してセマグルチド 0.3 mg F 群で高く、セマグルチド 0.4 mg 群と比較してセマグルチド 0.4 mg F 群で低かった。したがって、本試験のパート B に関して明確な結論は得られなかった。

結論:

- セマグルチドの投与により、0.2 mg 及び 0.3 mg の用量でわずかな乖離があったものの、用量に比例したベースラインから 52 週までの体重減少がみられた。
 - プラセボと比較して、セマグルチドのすべての用量群で体重減少率は大きかった。また、リラグルチド 3.0 mg 群と比較して、0.2 mg 以上のセマグルチドの用量群では体重減少率は大きかった。
 - セマグルチド 0.4 mg 群では、4 週毎の用量漸増法と比較して 2 週毎の用量漸増法で体重減少率は大きかったが、セマグルチド 0.3 mg 群では用量漸増法による差は認められなかった。

- 52週に5%以上及び10%以上の体重減少を達成した被験者数は、用量の増加に伴い多くなった。体重減少レスポンスのオッズは、プラセボ群と比較して、セマグルチドのすべての用量群（5%以上の体重減少レスポンス）又は0.1 mgを超える用量群（10%以上の体重減少レスポンス）で有意に高く、また、リラグルチド 3.0 mg 群と比較して、0.3 mg 以上のセマグルチドの用量群（5%及び10%以上の体重減少レスポンス）で有意に高かった。52週に5%以上の体重減少レスポンスとなることを予測するための早期の体重減少反応は用量依存的であり、その予測可能性は、16又は12週時点より20週時点の体重変化データの方が高いと考えられた。
- 体重減少に伴い、ウエスト周囲長及び糖代謝関連パラメータ、心血管リスク因子及びPROにおいて好ましい変化が認められた。
- セマグルチドに関して新たな安全性所見は認められず、忍容性及び安全性プロファイルはGLP-1受容体作動薬のクラス全般でこれまでに得られた結果と概ね同様であった。有害事象、胃腸障害の有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、及び胆嚢障害に関連する有害事象の発現頻度は、セマグルチドの用量に比例して増加した。セマグルチド 0.4 mg 群ではリラグルチド 3.0 mg 群と比較して胃腸障害の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が高かったが、そのほかにリラグルチド 3.0 mg 群と比較して特筆すべき差は認められなかった。
- 急速な用量漸増法に関して（本試験パートB）、セマグルチド 0.3 mg F群及びセマグルチド 0.4 mg F群では結果は異なるものであり、胃腸障害の有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現頻度は、セマグルチド 0.3 mg 群と比較してセマグルチド 0.3 mg F群で高く、セマグルチド 0.4 mg 群と比較してセマグルチド 0.4 mg F群で低かった。したがって、本試験のパートBでは、忍容性に関して明確な結論は得られなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013年10月）、GCPに関するICHガイドライン（1996年6月）、EN ISO 1455 Part1 及び Part2 ならびに FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.10 NN9536-4382

2.7.6.10.1 臨床試験概要

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com | |
| 製剤： 皮下注射用セマグルチド 2.4 mg | |
| 有効成分： セマグルチド、NNC0113-0217 | |
| 試験 ID： NN9536-4382 | |
| clinicaltrials.gov identifier: NCT03811574 Paediatric status: NA | UTN – U1111-1201-1629 Japanese registration number – JapicCTI-194598 |
| 治験の標題： 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 | |
| 治験実施施設数及び治験実施国： 本試験は以下の 2 カ国で実施された（スクリーニング及び無作為割り付けの実施施設数）： <ul style="list-style-type: none"> ● 日本： 22 ● 韓国： 6 | |
| 公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。 | |
| 治験期間： 開始日：2019年1月21日 終了日（主要）：2020年11月20日 試験終了／中止日：2020年11月20日 | 開発のフェーズ： 第 3a 相 |
| Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2021年1月19日時点（抗セマグルチド抗体に関するデータを除く全データ）、2021年1月25日時点（抗セマグルチド抗体に関するデータ）及び2021年4月14日時点（データベース固定後の内臓脂肪面積に関するデータ更新）の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 （最初の）データベース固定日は2021年1月19日であり、データベース固定後に無作為割り付けコードを開鍵した。 | |
| 報告書作成日： 2021年4月20日 | |
| 本試験の科学的背景及び根拠： 本第 3a 相試験は、セマグルチド 2.4 mg の開発プログラムの一部として実施された。本試験では、2 型糖尿病を有する又は有さない東アジア人の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 及び 1.7 mg 週 1 回皮下投与による体重減少の可能性及び安全性をプラセボと比較した。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から同意を取得した。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。 | |
| 目的、[エンドポイント及び/又は estimand]、統計手法： 目的及びエンドポイント： 本試験の主要目的及び副次的目的は、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントとともに表 1 に示す。 | |

| 表 1 – 目的及びエンドポイント | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | エンドポイント |
| 主要目的 | プライマリーエンドポイント |
| 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セマグルチドプラセボと比較する | <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (0 週) から 68 週の体重変化率 (%) 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : ベースライン (0 週) から 5%以上の体重減少 |
| | 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント (#: 検証的エンドポイント) |
| | <ul style="list-style-type: none"> 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : <ul style="list-style-type: none"> 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 以下の項目のベースライン (0 週) から 68 週までの変化 : <ul style="list-style-type: none"> 体重 (kg) BMI (kg/m²) |
| 副次的目的 | プライマリーエンドポイント |
| 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 1.7 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をセマグルチドプラセボと比較する | <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (0 週) から 68 週の体重変化率 (%) 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : ベースライン (0 週) から 5%以上の体重減少 |
| | 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント (#: 検証的エンドポイント) |
| | <ul style="list-style-type: none"> 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : <ul style="list-style-type: none"> 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 以下の項目のベースライン (0 週) から 68 週までの変化 : <ul style="list-style-type: none"> 体重 (kg) BMI (kg/m²) |
| 以下の項目について、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 回皮下投与の効果をセマグルチドプラセボと比較する : | 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント (#: 検証的エンドポイント) |
| <ul style="list-style-type: none"> 体重に関連するその他のファクター 糖代謝 心血管系リスク因子 臨床的アウトカム評価 (COA) | 以下の項目のベースライン (0 週) から 68 週までの変化 : |
| 以下の項目について、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 1.7 mg 週 1 回皮下投与の効果をセマグルチドプラセボと比較する : | <ul style="list-style-type: none"> 肋骨下縁と腸骨上縁の midpoint を通る腹囲を測定したウエスト周囲長 (cm) # 日本肥満学会 (JASSO) 発行の肥満症診療ガイドラインで規定された方法で測定したウエスト周囲長 (cm) CT スキャンで測定した内臓脂肪面積 (VFA) (%、cm²) (日本人被験者のサブグループ) HbA1c (%、mmol/mol) 空腹時血糖値 (FPG) (mg/dL) 空腹時血清中インスリン (µIU/mL) 収縮期血圧 (mmHg) 拡張期血圧 (mmHg) 脂質プロファイル (mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> 総コレステロール 高比重リポタンパク (HDL) 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 トリグリセリド 高感度 C 反応性タンパク (hsCRP) (mg/L) プラスミノージェン活性化因子抑制物質-1 (PAI-1) 活性 (AU/mL) Short Form-36 (SF-36) <ul style="list-style-type: none"> 身体機能のスコア 日常役割機能 (身体) のスコア 体の痛みのスコア |
| <ul style="list-style-type: none"> 体重に関連するその他のファクター 糖代謝 心血管系リスク因子 臨床的アウトカム評価 (COA) | |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ 全体的健康感のスコア ○ 活力のスコア ○ 社会生活機能のスコア ○ 日常役割機能（精神）のスコア ○ 心の健康のスコア ○ 身体的側面のサマリースコア ○ 精神的側面のサマリースコア ● Impact of Weight on Quality of Life-Lite for Clinical Trials (IWQoL-Lite for CT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Physical function score ○ Physical score ○ Psychosocial score ○ Total score ● 68週に以下を達成した被験者（はい/いいえ）： <ul style="list-style-type: none"> ○ 身体機能のスコア（SF-36）のレスポonder基準 ○ 身体機能（physical function）のスコア（5項目）（IWQoL-Lite for CT）のレスポonder基準 <p>ベースライン時に2型糖尿病を有する被験者における、以下の補足的セカンダリーエンドポイント：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 68週に以下を達成した被験者（はい/いいえ）： <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c < 7.0%（53 mmol/mol） ○ HbA1c ≤ 6.5%（48 mmol/mol） |
| <p>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 回皮下投与の安全性及び忍容性をセマグルチドプラセボと比較する。</p> <p>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 1.7 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をセマグルチドプラセボと比較する。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● ベースライン（0週）から75週までの治験薬投与下の有害事象（TEAE）の発現件数 ● ベースライン（0週）から75週までの重篤な有害事象（SAE）の発現件数 ● ベースラインから75週までの治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数（ベースライン時に2型糖尿病を有する被験者にのみ適用） ● 以下の項目のベースライン（0週）から68週までの変化： <ul style="list-style-type: none"> ○ 脈拍数（bpm） ○ アミラーゼ（U/L） ○ リパーゼ（U/L） ○ カルシトニン（ng/L） ○ QTcF 間隔（Fridericia法で補正したQT間隔、msec） |
| <p>探索的目的</p> <p>以下の項目について、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 2.4 mg 及び 1.7 mg 週 1 回皮下投与の効果をセマグルチドプラセボと比較する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 糖代謝の状態 ● 高血圧及び脂質異常症に対する薬剤の使用 ● 経口糖尿病薬（OAD）の使用（ベースライン時に2型糖尿病を有する被験者に適用） ● 治験薬投与の中止 | <p>探索的エンドポイント</p> <p>以下の項目のベースライン（0週）から68週までの変化：</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 糖代謝の分類（正常血糖、pre-diabetes、2型糖尿病、ベースライン時に2型糖尿病を有さない被験者のみ適用） ○ 降圧薬（減量、変更なし、増量） ○ 脂質低下薬（減量、変更なし、増量） ○ 併用 OAD（減量、変更なし、増量）（ベースライン時に2型糖尿病を有する被験者にのみ適用） ● ベースライン（0週）から68週までに無作為割り付けされた治験薬の投与を早期に中止した被験者（はい/いいえ） ● 無作為割り付けされた治験薬の投与を早期に中止した時期（週） |
| <p>Estimand</p> <p>事前に規定した2つの estimand（治療方針 estimand 及び仮想 estimand）について、有効性に関連するエンドポイントを評価した。これらの estimand は、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与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。</p> | |

主要 estimand (治療方針 estimand)

主要 estimand 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する。

副次的 estimand (仮想 estimand)

副次的 estimand 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（体重管理薬及び減量外科手術）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と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する。

治験方法：

本試験は、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て、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与とセマグルチドプラセボ週 1 回投与ならびにセマグルチド 1.7 mg 週 1 回皮下投与とセマグルチドプラセボ週 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、並行群間比較、多施設共同、国際共同試験であった。

400 例の過体重又は肥満被験者を対象とし、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、セマグルチド 2.4 mg、セマグルチド 1.7 mg 又はプラセボを週 1 回投与する計画とした。胃腸障害のリスクを軽減するため、セマグルチド 1.7 mg 群及び 2.4 mg 群では、それぞれ 12 週間及び 16 週間の用量漸増期間を最初に設けた。用量漸増期間に続いて、維持用量である 2.4 mg 又は 1.7 mg の週 1 回投与をそれぞれ 52 週間及び 56 週間、68 週（投与終了）まで継続した。抗体測定が治験薬の完全なウォッシュアウト後に実施されるよう、セマグルチドの半減期の長さを考慮して、安全性評価のための事後調査来院（治験終了）は投与終了の 7 週後に設定した。

計画及び解析された被験者数：

400 例が無作為割り付けされるように計画された。437 例がスクリーニングを受け、401 例が無作為割り付けされ、400 例が治験薬投与を受けた。被験者の 98.5%が試験を完了した（表 2）。

表 2 被験者の内訳—すべての被験者

| | Sema 1.7 mg | | Sema 2.4 mg | | Placebo | | Total | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|-------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Screened | | | | | | | 437 | |
| Screening failures | | | | | | | 32 | |
| Withdrawn before randomisation | | | | | | | 4 | |
| Randomised | 101 | (100) | 199 | (100) | 101 | (100) | 401 | (100) |
| Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria | 0 | | 4 | (2.0) | 3 | (3.0) | 7 | (1.7) |
| Exposed | 100 | (99.0) | 199 | (100) | 101 | (100) | 400 | (99.8) |
| Analysis sets | | | | | | | | |
| Full analysis set | 101 | (100) | 199 | (100) | 101 | (100) | 401 | (100) |
| Safety analysis set | 100 | (99.0) | 199 | (100) | 101 | (100) | 400 | (99.8) |
| Treatment completion | | | | | | | | |
| On-treatment at week 68 (treatment completers) | 93 | (92.1) | 186 | (93.5) | 98 | (97.0) | 377 | (94.0) |
| After at least one temporary interruption | 7 | (6.9) | 16 | (8.0) | 6 | (5.9) | 29 | (7.2) |
| Attended end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product | 93 | (92.1) | 186 | (93.5) | 98 | (97.0) | 377 | (94.0) |
| Trial product permanently discontinued | 8 | (7.9) | 13 | (6.5) | 3 | (3.0) | 24 | (6.0) |
| Primary reason for permanent discontinuation of trial product | | | | | | | | |
| Adverse event | 3 | (3.0) | 5 | (2.5) | 1 | (1.0) | 9 | (2.2) |
| Protocol violation | 1 | (1.0) | 1 | (0.5) | 0 | | 2 | (0.5) |
| Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria | 0 | | 1 | (0.5) | 0 | | 1 | (0.2) |
| Intention of becoming pregnant | 1 | (1.0) | 0 | | 0 | | 1 | (0.2) |
| At the discretion of the investigator | 1 | (1.0) | 1 | (0.5) | 0 | | 2 | (0.5) |
| Withdrawal of consent | 2 | (2.0) | 3 | (1.5) | 0 | | 5 | (1.2) |
| Other | 1 | (1.0) | 3 | (1.5) | 2 | (2.0) | 6 | (1.5) |
| Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product | 6 | (5.9) | 9 | (4.5) | 3 | (3.0) | 18 | (4.5) |
| Trial completion | | | | | | | | |
| Attended end-of-trial visit (trial completers) | 99 | (98.0) | 195 | (98.0) | 101 | (100) | 395 | (98.5) |
| Attended end-of-trial visit and end- of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product | 93 | (92.1) | 186 | (93.5) | 98 | (97.0) | 377 | (94.0) |
| Withdrawn from trial | 2 | (2.0) | 4 | (2.0) | 0 | | 6 | (1.5) |
| Primary reason for trial withdrawal | | | | | | | | |
| Withdrawal by subject | 2 | (2.0) | 4 | (2.0) | 0 | | 6 | (1.5) |
| Withdrawn from trial before week 68 | 2 | (2.0) | 3 | (1.5) | 0 | | 5 | (1.2) |
| Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product | 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). 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.

診断及び主要な選択基準及び除外基準：

主な選択基準：

- 性別不問、年齢：同意取得時点で18歳以上
- 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（治療の有無を問わない）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（治療の有無を問わない）を有する被験者（JASSO発行の肥満症診療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
- 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1回以上有する被験者（被験者自身の報告に基づく）

スクリーニング時に2型糖尿病を有する被験者（日本のみ）については、以下の基準も適用される

- スクリーニング日の180日以上前に2型糖尿病と診断された被験者
- HbA1cが7.0～10.0%（53～86 mmol/mol）である被験者

主な除外基準：

- 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）

スクリーニング時に2型糖尿病を有さない被験者については以下の基準も適用

- スクリーニング時の中央検査機関の測定によるHbA1cが48 mmol/mol（6.5%）以上である。

スクリーニング時に2型糖尿病を有する被験者（日本のみ）については、以下の基準も適用

- 腎機能障害を有する被験者：スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が30 mL/min/1.73 m²未満 [ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬（SGLT2i）で治療中の被験者は60 mL/min/1.73 m²未満]（KDIGO 2012が定義するCKD-EPIクレアチニン式で算出した中央検査機関の結果に基づく）と定義する
- コントロール不良で病態が不安定となる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者。スクリーニング前90日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの間に眼科医又はその他の適切な資格を有する医療従事者により実施された薬剤による散瞳下での眼底検査結果で確認されていること

無作為割り付け基準：

- 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

中止基準

- 治験責任医師が安全性に懸念があると判断している
- カルシトニンが100 ng/L以上
- 膵炎の疑い
- 妊娠
- 妊娠を希望している
- 承認済み又は未承認の治験薬を用いた他の治験に同時に参加している

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド（製品コード：NNC0113-0217）は、セマグルチド1.0 mg/mL又は3.0 mg/mL（用量に応じて選択）が充填されたPDS290ペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤として提供された。セマグルチドの用量は、2.4 mg群では無作為割り付け後16週間かけて、1.7 mg群では無作為割り付け後12週間かけて4週ごとに増量された（0.25 mg週1回で投与を開始した後、2.4 mg群では0.5、1.0、1.7、2.4 mgの順、1.7 mg群では0.5、1.0、1.7 mgの順に増量）。推奨用量（セマグルチド1.7 mg又は2.4 mg）に忍容性のない被験者には、より低用量で投与を継続することができた。

セマグルチドのロット番号及び有効期限は以下のとおりであった：

- 1.0 mg/mL（0.25 mg及び0.5 mg週1回投与に使用）：HP50620（2020年4月18日）

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 3.0 mg/mL (1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与に使用) : HP53043 (2020 年 10 月 5 日)、HP53045 (2020 年 12 月 10 日) |
| 投与期間 68 週間 |
| 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： プラセボは、PDS290 ペン型注入器 (3 mL) に充填された状態で提供された。セマグルチドプラセボの用量漸増は、セマグルチドと同様に実施した。 セマグルチドプラセボ (0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与に使用) のロット番号及び有効期限は、HP51152 (2020 年 4 月 18 日)、HP51152 (2020 年 10 月 5 日)、HP53677 (2020 年 12 月 10 日) であった。 |
| 評価基準：有効性 プライマリーエンドポイント <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (0 週) から 68 週までの体重変化率 (%) 68 週にベースライン (0 週) から 5%以上の体重減少を達成した被験者 (はい/いいえ) 検証的セカンダリーエンドポイント 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : <ul style="list-style-type: none"> 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 以下の項目のベースライン (0 週) から 68 週までの変化 : <ul style="list-style-type: none"> 肋骨下縁と腸骨上縁の中点を通る腹囲を測定したウエスト周囲長 (cm) 有効性の補足的セカンダリーエンドポイント： 体重 (kg)、BMI (kg/m ²)、JASSO 発行の肥満症診療ガイドラインで規定された方法で測定したウエスト周囲長 (cm)、CT スキャンで測定した内臓脂肪面積 (VFA) (%、cm ²) (日本人被験者のサブグループ)、HbA1c (%、mmol/mol)、空腹時血糖値 (FPG) (mg/dL)、空腹時血清中インスリン (μIU/mL)、収縮期血圧 (mmHg)、拡張期血圧 (mmHg)、脂質プロファイル (mg/dL)、高感度 C 反応性タンパク (hsCRP) (mg/L)、プラスミノゲン活性化因子抑制物質-1 (PAI-1) (mg/L)、Short Form-36 (SF-36) (スコア範囲は 1~100)、Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials (IWQOL-Lite-CT) (スコア範囲は 1~20) のベースライン (0 週) から 68 週までの変化、ならびに 68 週に身体機能のスコア (SF-36) のレスポンス基準及び physical function domain (5-items) score (IWQoL-Lite for CT) のレスポンス基準を達成した被験者。 ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者では、以下の補足的セカンダリーエンドポイントも評価した : 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : <ul style="list-style-type: none"> HbA1c < 7.0% (53 mmol/mol) HbA1c ≤ 6.5% (48 mmol/mol) |
| 評価基準：安全性 安全性の補足的セカンダリーエンドポイント： ベースライン (0 週) から 75 週までの治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現件数、重篤な有害事象の発現件数、治験薬投与下で発現した重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数 (ベースライン時に 2 型糖尿病を有していた被験者にのみ適用)。脈拍数、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンのベースライン (0 週) から 68 週までの変化。 |
| 統計手法： 検出力算出の概要 本試験の被験者数及びそれによる検出力は、主に試験対象集団における安全性を裏付けるために定義した。プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに関するセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性検定又はセマグルチド 1.7 mg のプラセボに対する優越性検定では、順序を固定した検定手順を用いた。この検定手順では、有意水準をすべて 5%とし、事前規定した階層順序を用い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結果が統計的に有意 (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んだ。被験者の 20%が治験薬投与を早期中止し、これらの被験者の 60%が 68 週の評価のための来院を行うと仮定すると、被験者数 400 例 [週 1 回のセマグルチド 2.4 mg 群 200 例、週 1 回のセマグルチド 1.7 mg 群 100 例及びセマグルチドプラセボ群 100 例 (50+50)] では、階層的検定手順の |

10個の仮説の全体での検出力（各仮説の検出力の積）は84%であった。被験者数は主に安全性により算出されており、全体的に検出力が高いことから仮定の追加シナリオの検討は行われなかった。

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した：

- 最大の解析対象集団には、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。
- 安全性解析対象集団には、無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも1回受けた被験者を含めた。

最大の解析対象集団の1例は、治験薬を投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外した。

観察期間

有効性及び安全性の評価のため、2つの観察期間を定義した：

- **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とった日までの連続した期間と定義。In-trial 観察期間は以下の評価に使用した。
 - 有効性 – 観測値
 - 安全性 – 死亡及び診断までの期間が長い可能性のある事象
- **On-treatment** 観察期間：治験薬の初回投与から最終投与までの期間に2又は7週間の事後調査期間を加えた期間から、治験薬投与の一時的中断期間（連続して2回又は7回を超える回数 of 投与が行われなかった期間と定義）を除外した期間と定義。

On-treatment 観察期間（+2週間）は以下の評価に使用した。

- 有効性 – 観測値及び仮想 estimand
- 安全性 – 心電図 (QTc 関連データを含む)、臨床検査、身体所見及び脈拍数

On-treatment 観察期間（+7週間）は以下の評価に使用した。

- 安全性 – 有害事象、低血糖、眼科的検査、抗体及びイベント判定委員会により判定されたイベント

エンドポイント及び統計解析

プライマリーエンドポイント

主要 estimand を検討する解析では、体重の変化率 (%) を、割り付けられた治療及びスクリーニング時の2型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重 (kg) を共変量とする線形回帰（共分散分析）で解析した。5%レスポンダーのエンドポイントの解析モデルは、割り付けられた治療及びスクリーニング時の2型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重 (kg) を共変量とするロジスティック回帰とした。セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性検定は、これら2つの解析モデルに基づき行った。68週の利用可能なすべてのデータを用いて、68週の欠測値を補完し、補完した値に基づきエンドポイントを算出した。プライマリーエンドポイントの主要 estimand を検討する際には、多重補完法 (McEvoy により報告された手法) を使用した。また、感度分析では、セマグルチド 2.4 mg とプラセボとの間及びセマグルチド 1.7 mg とプラセボとの間の治療の対比の推定値の安定性を検討した [jump to reference 多重補完法、Sacks による単一補完法、tipping-point 多重補完解析又は繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を使用]。5%レスポンダーの解析では、感度分析として、68週の測定が欠測であった被験者をノンレスポンダーとして扱ったロジスティック回帰も実施した。

体重の変化率 (%) に対する副次的 estimand は、有効性に対する MMRM を用いて評価した。有効性に対する MMRM では、体重の変化率 (%) について、主要解析と同じ要因及び共変量を含め、それらすべてについて来院内で入れ子構造として解析した。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。5%レスポンダーに対する副次的 estimand は、体重を応答変数としてモデルに用いたことを除き、有効性に対する MMRM と同じモデルを用いて評価した。68週の体重が欠測値であった被験者については、それぞれの被験者の体重を MMRM から予測し、その値を用いて5%レスポンダーであるかどうか分類を行った。この分類を、割り付けられた治療及びスクリーニング時の2型糖尿病の有無を固定効果とし、ベースラインの体重 (kg) を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

検証的セカンダリーエンドポイント

主要 estimand を検討する解析では、すべての検証的セカンダリーエンドポイントについて、体重を対象のエンドポイントに置き換えた上で、プライマリーエンドポイントに用いた補完法と同じ手法を用いた。連続変数エンドポイントの統計モデルは、プライマリーエンドポイントである体重変化率 (%) と同様の固定効果

及び共変量を含む共分散分析としたが、ベースラインの体重を、対象のエンドポイントのベースライン値に置き換えた。体重のレスポonderに関するエンドポイントの統計モデルは、プライマリーエンドポイントである5%レスポonderのモデルと同様の固定効果及び共変量を含むロジスティック回帰とした。主要目的に関連する検証的セカンダリーエンドポイントに関する副次的 estimand の検討では、プライマリーエンドポイントの項に記述した有効性に対する MMRM と同じモデルを用いて解析した。

統計的検定方法及び仮説：

治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価では、階層的な統計的検定手順を用いることにより、主要解析の多重性を制御した。

補足的セカンダリーエンドポイント

一般に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 estimand について解析した。連続変数及びレスポonderに関するエンドポイントは、それぞれプライマリーエンドポイントである体重の変化率 (%) 及び5%レスポonderと同様の方法で解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントである脈拍数について、有効性の解析で用いた MMRM を用いて解析した。TEAE、重篤な有害事象、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンはすべて、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

すべての無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった (表 3)。

表 3 被験者背景及びベースライン特性

| | Sema 1.7 mg N (%) | Sema 2.4 mg N (%) | Placebo N (%) | Total N (%) |
|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------|
| Number of subjects | 101 | 199 | 101 | 401 |
| Age (years) | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| 18-<65 | 91 (90.1) | 166 (83.4) | 95 (94.1) | 352 (87.8) |
| 65-<75 | 9 (8.9) | 30 (15.1) | 6 (5.9) | 45 (11.2) |
| 75-<85 | 1 (1.0) | 3 (1.5) | 0 | 4 (1.0) |
| Sex | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Female | 37 (36.6) | 85 (42.7) | 26 (25.7) | 148 (36.9) |
| Male | 64 (63.4) | 114 (57.3) | 75 (74.3) | 253 (63.1) |
| Country of residence | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Japan | 92 (91.1) | 179 (89.9) | 89 (88.1) | 360 (89.8) |
| South Korea | 9 (8.9) | 20 (10.1) | 12 (11.9) | 41 (10.2) |
| Ethnic origin | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Not Hispanic or Latino | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Applicable | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Race | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Asian | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| BMI (kg/m ²) | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| <30 | 46 (45.5) | 86 (43.2) | 38 (37.6) | 170 (42.4) |
| 30-<35 | 36 (35.6) | 75 (37.7) | 44 (43.6) | 155 (38.7) |
| 35-<40 | 17 (16.8) | 21 (10.6) | 12 (11.9) | 50 (12.5) |
| >=40 | 2 (2.0) | 17 (8.5) | 7 (6.9) | 26 (6.5) |
| Smoking habits | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Never smoked | 53 (52.5) | 94 (47.2) | 45 (44.6) | 192 (47.9) |
| Previous smoker | 30 (29.7) | 65 (32.7) | 32 (31.7) | 127 (31.7) |
| Current smoker | 18 (17.8) | 40 (20.1) | 24 (23.8) | 82 (20.4) |
| Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m ²) | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |

| | | | | |
|------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| Normal (>=90) | 74 (73.3) | 140 (70.4) | 78 (77.2) | 292 (72.8) |
| Mild RI (60-<90) | 26 (25.7) | 58 (29.1) | 23 (22.8) | 107 (26.7) |
| Moderate RI (30-<60) | 1 (1.0) | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.5) |
| Type 2 diabetes at screening | | | | |
| N | 101 (100) | 199 (100) | 101 (100) | 401 (100) |
| Yes | 25 (24.8) | 49 (24.6) | 25 (24.8) | 99 (24.7) |
| No | 76 (75.2) | 150 (75.4) | 76 (75.2) | 302 (75.3) |

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, RI: Renal impairment.

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.

有効性の結果：

本試験では、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 及び 1.7 mg 週 1 回投与のプラセボと比較した治療効果を評価した。治療方針 estimand (intention-to-treat の原則) は主要 estimand であり、治療へのアドヒアランス及び抗肥満治療の開始に関わらず、セマグルチド 2.4 mg 及び 1.7 mg の治療効果 (プラセボとの比較) を反映している。仮想 estimand (on-treatment の原則) は、他の抗肥満治療の影響を排除した上で、治験薬の投与を受け続けた場合の治療効果を反映している。検証的な評価は治療方針 estimand に基づいた。

以下に示す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 (ベースラインから 68 週まで) について、事前規定した順序を固定した階層的検定手順により、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：

1. 体重の変化率 (%)
2. 5%以上の体重減少の達成
3. 10%以上の体重減少の達成
4. 15%以上の体重減少の達成
5. ウエスト周囲長の変化

結果を、関連するエンドポイントとともに以下に示す。

体重

体重に関連するエンドポイントの結果を表 4 に示し、結論を以下に要約する。

68 週の体重変化率 (%) 及び 5%以上の体重減少の達成 - 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の割合に関して、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。事前に規定した感度分析により、結論が裏付けられた。
- 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の割合に関して、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。

体重に関連するその他の有効性エンドポイント – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント

体重に対する効果に関するセマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg のプラセボに対する優越性は、以下の体重に関連する有効性のセカンダリーエンドポイントにより裏付けられた。

- 10%以上又は 15%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 群で統計的に有意に高かった。
- ウエスト周囲長（平均）の減少は、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 群で統計的に有意に大きかった。

表 4 体重に関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団

| | Sema 1.7 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| Number of subjects | 101 | 199 | 101 |
| Baseline Body weight (kg) - in-trial Mean (SD) | 86.1 (11.9) | 86.9 (16.5) | 90.2 (15.1) |
| BODY WEIGHT (%) – PRIMARY ENDPOINT | | | |
| Treatment policy estimand [2] | | | |
| Change from baseline (%) to week 68 | -9.65 | -13.19 | -2.12 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points)* | | -11.06 [-12.88; -9.24] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (%-points)* | | -7.52 [-9.62; -5.43] | <0.0001 |
| Hypothetical estimand [2] | | | |
| Change from baseline (%) to week 68 | -10.06 | -13.52 | -2.17 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points)* | | -11.35 [-13.20 ; -9.50] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (%-points)* | | -7.89 [-10.03 ; -5.75] | <0.0001 |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥5% – PRIMARY ENDPOINT | | | |
| Treatment policy estimand | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 72.4 | 82.9 | 21.0 |
| Odds at week 68 [2] | 2.67 | 5.23 | 0.24 |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | | 21.72 [11.27; 41.86] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | | 11.08 [5.53; 22.22] | <0.0001 |
| Hypothetical estimand | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 72.0 | 83.3 | 21.4 |
| Odds at week 68 [2] | 3.15 | 5.94 | 0. |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | | 25.50 [13.09; 49.69] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | | 13.51 [6.67; 27.36] | <0.0001 |
| SECONDARY ENDPOINTS – TREATMENT POLICY ESTIMAND | | | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥10% – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 41.8 | 60.6 | 5.0 |
| Odds at week 68 [2] | 0.64 | 1.50 | 0.05 |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | | 31.67 [12.15; 82.58] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | | 13.57 [5.01; 36.74] | 0.0003 |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥15% – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 24.5 | 40.9 | 3.0 |
| Odds at week 68 [2] | 0.26 | 0.62 | 0.03 |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | | 23.59 [7.13; 78.01] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | | 10.02 [2.87; 34.94] | 0.0003 |
| WAIST CIRCUMFERENCE – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline (cm) - mean [SD] [1] | 101.4 (8.8) | 103.8 (11.8) | 103.8 (9.9) |
| Change from baseline to week 68 (cm) [2] | -7.66 | -11.05 | -1.79 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (cm)* | | -9.26 [-10.96; -7.56] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (cm)* | | -5.87 [-7.83; -3.91] | <0.0001 |
| Body weight (kg) – supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (kg) - mean [SD] [1] | 86.1 (11.9) | 86.9 (16.5) | 90.2 (15.1) |
| Change from baseline to week 68 (kg) [2] | -8.19 | -11.25 | -1.70 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (kg)* | | -9.55 [-11.12; -7.99] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (kg)* | | -6.50 [-8.30; -4.69] | <0.0001 |
| BMI (kg/m²) – supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (kg/m ²) - mean [SD] [1] | 31.6 (3.7) | 32.0 (4.6) | 31.9 (4.2) |

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| Change from baseline to week 68 (kg/m ²) [2] | -3.10 | -4.21 | -0.61 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (kg/m ²)* | | -3.60 [-4.18; -3.01] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (kg/m ²)* | | -2.49 [-3.17; -1.82] | <0.0001 |
| Waist circumference (measured according to Jasso guidelines) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (cm) - mean [SD] [1] | 103.7 (9.3) | 105.5 (11.3) | 105.6 (10.7) |
| Change from baseline to week 68 (cm) [2] | -7.44 | -10.12 | -1.87 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (cm)* | | -8.25 [-9.70; -6.81] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (cm)* | | -5.57 [-7.24; -3.90] | <0.0001 |
| Visceral Fat Area (CT scan subpoluation; cm ²) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (cm ²) - mean [SD] [1] | 158.5 (67.1) | 171.4 (68.9) | 179.3 (62.8) |
| Change from baseline to week 68 (%) [2] | -22.16 | -40.05 | -6.89 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%)* | | -33.16 [-42.14; -24.18] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD (%)* | | -15.28 [-25.63; -4.93] | 0.0038 |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

心血管系リスク因子

心血管系リスク因子の結果を表5に示す。

表5 心血管系リスク因子-補足的セカンダリーエンドポイントの結果 - 治療方針 estimand

| | Sema 1.7 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| BLOOD PRESSURE | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 135 (13) | 133 (14) | 133 (14) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -10.76 | -10.83 | -5.31 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | | -5.53 [-8.53; -2.52] | 0.0003 |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | | -5.45 [-8.93; -1.97] | 0.0021 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 85 (10) | 83 (11) | 86 (12) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -4.57 | -5.34 | -2.20 |
| Sema 2.4 mg - Placebo ETD* | | -3.14 [-5.32; -0.96] | 0.0047 |
| Sema 1.7 mg - Placebo ETD* | | -2.37 [-4.88; 0.13] | 0.0633 |
| FASTING LIPIDS - SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| Total cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 5.26 (19.7) | 5.11 (18.1) | 5.26 (17.7) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.93 | 0.91 | 1.01 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | | 0.91 [0.88; 0.94] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | | 0.93 [0.89; 0.96] | 0.0001 |
| Total cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 203.3 (19.7) | 197.2 (18.1) | 203.1 (17.7) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.93 | 0.91 | 1.01 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | | 0.91 [0.88; 0.94] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | | 0.93 [0.89; 0.96] | 0.0001 |
| HDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.3 (24.1) | 1.3 (23.6) | 1.3 (22.0) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.07 | 1.09 | 1.06 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | | 1.03 [1.00; 1.07] | 0.0927 |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | | 1.01 [0.97; 1.05] | 0.7190 |
| HDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 50.2 (24.1) | 50.8 (23.6) | 48.7 (22.0) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.07 | 1.09 | 1.06 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | | 1.03 [1.00; 1.07] | 0.0927 |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | | 1.01 [0.97; 1.05] | 0.7190 |
| LDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 3.1 (29.8) | 3.0 (27.0) | 3.2 (24.6) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.90 | 0.85 | 0.96 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | | 0.89 [0.84; 0.94] | <0.0001 |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | | 0.94 [0.88; 1.00] | 0.0412 |

| | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|--|
| LDL cholesterol (mg/dL) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 120.09 (29.8) | 116.52 (27.0) | 123.28 (24.6) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.90 | 0.85 | 0.96 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.89 [0.84; 0.94] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.94 [0.88; 1.00] | 0.0412 | | |
| VLDL cholesterol (mmol/L) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 0.69 (53.2) | 0.64 (47.2) | 0.67 (50.2) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.81 | 0.79 | 1.06 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.75 [0.68; 0.82] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.77 [0.69; 0.85] | <0.0001 | | |
| VLDL cholesterol (mg/dL) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 26.6 (53.2) | 24.9 (47.2) | 26.0 (50.2) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.81 | 0.79 | 1.06 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.75 [0.68; 0.82] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.77 [0.69; 0.85] | <0.0001 | | |
| Free fatty acids (mmol/L) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 0.46 (49.5) | 0.48 (48.4) | 0.45 (49.5) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.03 | 0.96 | 1.25 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.77 [0.69; 0.87] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.83 [0.72; 0.94] | 0.0053 | | |
| Free fatty acids (mg/dL) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 12.92 (49.5) | 13.56 (48.4) | 12.73 (49.5) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.03 | 0.96 | 1.25 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.77 [0.69; 0.87] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.83 [0.72; 0.94] | 0.0053 | | |
| Triglycerides (mmol/L) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.56 (57.8) | 1.43 (47.3) | 1.51 (52.8) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.80 | 0.79 | 1.06 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.75 [0.68; 0.82] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.76 [0.68; 0.85] | <0.0001 | | |
| Triglycerides (mg/dL) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 138.77 (57.8) | 127.07 (47.3) | 134.16 (52.8) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.80 | 0.79 | 1.06 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.75 [0.68; 0.82] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.76 [0.68; 0.85] | <0.0001 | | |
| CARDIOVASCULAR RISK-RELATED BIOMARKERS - SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | | |
| CRP (mg/dL) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.12 (138.1) | 1.39 (127.5) | 1.13 (128.4) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.62 | 0.42 | 0.89 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.47 [0.37; 0.60] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.70 [0.53; 0.92] | 0.0101 | | |
| PAI-1 (AU/mL) | | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 19.74 (54.9) | 20.94 (48.3) | 22.62 (43.5) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.81 | 0.68 | 1.04 | |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.66 [0.58; 0.75] | <0.0001 | | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.77 [0.67; 0.90] | 0.0008 | | |
| [1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation | | | | |
| 臨床的アウトカム評価 | | | | |
| 臨床アウトカム評価（SF36及びIWQOL-Lite-CT）の結果を表6及び表7に示す。 | | | | |

表 6 SF-36 エンドポイント – 補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 1.7 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|------------|
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING – SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 54.4 (4.3) | 54.0 (4.5) | 54.9 (3.8) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.07 | 0.83 | -0.33 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | 1.16 [0.09; 2.22] | 0.0334 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | 0.26 [-0.98; 1.49] | 0.6824 | |
| SF-36 Physical functioning >3.7 points | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 19.4 | 22.4 | 13.0 |
| Odds at week 68 [2] | 0.19 | 0.19 | 0.12 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, Odds ratio* | 1.68 [0.77; 3.70] | 0.1938 | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, Odds ratio* | 1.61 [0.66; 3.95] | 0.2974 | |
| SF-36 Role-Physical | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 56.2 (2.5) | 55.4 (3.8) | 55.4 (5.0) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.27 | -0.37 | 0.12 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | -0.50 [-1.60; 0.61] | 0.3795 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -1.39 [-2.68; -0.11] | 0.0336 | |
| SF-36 Bodily Pain | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 54.5 (6.6) | 54.2 (7.4) | 54.0 (7.7) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.66 | -1.16 | -0.42 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | -0.74 [-2.59; 1.11] | 0.4332 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -1.24 [-3.37; 0.89] | 0.2541 | |
| SF-36 General Health | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 51.3 (7.3) | 50.7 (6.9) | 51.1 (6.7) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.47 | 0.24 | -0.64 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | 0.89 [-0.36; 2.14] | 0.1648 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -0.83 [-2.27; 0.62] | 0.2622 | |
| SF-36 Vitality | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 57.8 (6.8) | 57.9 (7.1) | 56.7 (6.7) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -2.39 | -1.26 | -1.36 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | 0.10 [-1.52; 1.72] | 0.9039 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -1.03 [-2.89; 0.83] | 0.2779 | |
| SF-36 Social Functioning | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 56.0 (2.4) | 55.5 (3.7) | 55.0 (5.3) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.37 | -0.93 | -0.11 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | -0.82 [-1.94; 0.30] | 0.1493 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -0.26 [-1.56; 1.03] | 0.6922 | |
| SF-36 Role-Emotional | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 55.0 (2.3) | 54.6 (3.3) | 54.9 (3.1) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.54 | -1.21 | -0.88 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | -0.33 [-1.52; 0.87] | 0.5916 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -0.66 [-2.04; 0.72] | 0.3475 | |
| SF-36 Mental Health | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 54.9 (5.7) | 55.1 (5.7) | 54.4 (5.2) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.93 | -1.37 | -1.43 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | 0.06 [-1.39; 1.51] | 0.9361 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -0.50 [-2.17; 1.17] | 0.5563 | |
| SF-36 Physical component summary | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 54.0 (4.6) | 53.3 (4.8) | 53.8 (5.0) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.73 | 0.43 | 0.09 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | 0.34 [-0.88; 1.56] | 0.5851 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -0.82 [-2.24; 0.59] | 0.2551 | |
| SF-36 Mental component summary | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 55.7 (4.3) | 55.9 (4.5) | 55.0 (4.6) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.93 | -1.74 | -1.30 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | -0.44 [-1.83; 0.96] | 0.5390 | |
| Sema 1.7 mg – Placebo, ETD* | -0.63 [-2.23; 0.98] | 0.4448 | |
| [1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation | | | |

表 7 IWQOL-Lite-CT エンドポイント – 補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 1.7 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|-------------|
| IWQOL-LITE-CT PHYSICAL FUNCTION – SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| Baseline – Mean [SD] [1] | 78.1 (19.2) | 74.6 (19.7) | 77.2 (17.4) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.84 | 4.21 | 0.84 |
| Sema 2.4 mg – Placebo, ETD* | 3.37 [-0.12; 6.87] | 0.0585 | |

| | | | |
|-------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | 2.00 [-2.03; 6.03] | 0.3311 | |
| IWQOL-Lite-CT Physical functioning >14.6 points | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 19.4 | 25.5 | 11.0 |
| Odds at week 68 [2] | 0.20 | 0.25 | 0.09 |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | 2.85 [1.32; 6.19] | 0.0080 | |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | 2.25 [0.93; 5.47] | 0.0724 | |
| IWQOL-Lite-CT Physical | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 74.9 (18.4) | 72.3 (19.1) | 74.6 (17.6) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.05 | 3.76 | -0.43 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 4.19 [0.97; 7.41] | 0.0107 | |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | 2.48 [-1.24; 6.19] | 0.1911 | |
| IWQOL-Lite-CT Psychosocial | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 75.4 (18.3) | 75.7 (16.7) | 78.0 (14.9) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 4.15 | 5.12 | 0.20 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 4.92 [2.06; 7.78] | 0.0007 | |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | 3.95 [0.64; 7.26] | 0.0192 | |
| IWQOL-Lite-CT Total | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 75.2 (16.4) | 74.5 (15.6) | 76.8 (13.6) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 3.38 | 4.66 | -0.04 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 4.70 [2.06; 7.34] | 0.0005 | |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | 3.41 [0.37; 6.46] | 0.0282 | |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

糖代謝

糖代謝に関連するエンドポイントの結果を表 8 に示す。

表 8 糖代謝 – 補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 1.7 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| WHOLE POPULATION | | | |
| HbA1c (%) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 6.4 (1.1) | 6.4 (1.2) | 6.4 (1.1) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.89 | -0.93 | -0.03 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -0.90 [-1.05; -0.74] | <0.0001 | |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | -0.86 [-1.04; -0.68] | <0.0001 | |
| FPG (mmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 6.2 (1.5) | 6.2 (1.5) | 6.3 (1.6) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.99 | -1.09 | 0.12 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -1.21 [-1.44; -0.98] | <0.0001 | |
| Sema 1.7 mg - Placebo, ETD* | -1.11 [-1.37; -0.85] | <0.0001 | |
| Fasting serum insulin (pmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [CV] [1] | 64.6 (61.0) | 68.3 (56.3) | 68.6 (55.3) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.71 | 0.90 |
| Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.79 [0.70; 0.89] | 0.0001 | |
| Sema 1.7 mg / Placebo, treatment ratio* | 0.93 [0.81; 1.07] | 0.2957 | |
| SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES AT SCREENING | | | |
| HbA1c (%) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 8.2 (0.7) | 8.4 (0.8) | 8.1 (0.8) |
| HbA1c <7% | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 96.0 | 87.8 | 4.0 |
| Odds at week 68 [2] | 27.18 | 10.26 | 0.03 |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | 351.11 [30.35; 4061.18] | <0.0001 | |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | 930.55 [48.35; 17909.37] | <0.0001 | |
| HbA1c ≤6.5% | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 88.0 | 81.6 | 4.0 |
| Odds at week 68 [2] | 8.21 | 6.35 | 0.03 |
| Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio* | 229.66 [22.41; 2353.32] | <0.0001 | |
| Sema 1.7 mg / Placebo Odds ratio* | 296.78 [25.49; 3455.26] | <0.0001 | |

| | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| FPG (mmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 8.3 (1.4) | 8.4 (1.4) | 8.5 (1.8) |
| Fasting serum insulin (pmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [CV] [1] | 0.85 (65.0) | 0.71 (57.7) | 0.89 (49.4) |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

安全性の結果：

肥満に関連する合併症を有する東アジア人の過体重又は肥満被験者を対象として実施した本試験では、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてセマグルチド 2.4 mg 及び 1.7 mg を週 1 回投与したときの忍容性は、全般的に良好であった。セマグルチド 2.4 mg 及び 1.7 mg の安全性及び忍容性プロファイルは、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (GLP-1 RA) で予想されるプロファイルに一致するものであった。

有害事象

有害事象の結果を以下に示す (表 9)：

- 有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で同程度 (82.0%、85.9%及び 79.2%) であったが、単位時間あたりの発現件数はセマグルチドの 2 つの用量群でプラセボ群と比較して多く (354.6 及び 303.3 件/100 人・年 vs 165.7 件/100 人・年)、その差は主に胃腸障害の有害事象によるものであった。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で同程度 (7.0%、5.0%及び 6.9%) であり、単位時間あたりの発現件数も同程度であったが、セマグルチド 1.7 mg 群で他の 2 群よりもわずかに多かった (7.3、4.4 及び 4.9 件/100 人・年)。
- 有害事象により治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、すべての投与群で低かったが、セマグルチドの 2 つの用量群でプラセボ群と比較してわずかに高く (3.0%、2.5% vs 1.0%)、その差は主に胃腸障害の有害事象によるものであった。
- いずれの投与群でも、発現した有害事象の大部分は非重篤で軽度であり、回復したことが報告された。

胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの 2 つの用量群でプラセボ群と比較して高かった (セマグルチド 2.4 mg 群で 59.3%、セマグルチド 1.7 mg 群で 64% に対し、プラセボ群で 29.7%)：

- その差は、便秘、下痢、悪心、嘔吐及び様々な種類の腹痛又は腹部不快感によるものであった。
- 胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、回復したことが報告された。
- 胃腸障害の有害事象が最も多く発現したのは、投与開始後 20 週間であり、その後は試験期間をとおして安定に推移した。

その他の注目すべき安全性領域の結果を以下に示す (表 9)：

- スクリーニング時に 2 型糖尿病を有していなかった被験者のうち、低血糖の有害事象を発現した被験者はいなかった。スクリーニング時に 2 型糖尿病を有していた被験者では、重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖はいずれの投与群でも報告されなかった。
- スクリーニング時に 2 型糖尿病を有していた被験者では、網膜障害の有害事象を発現した被験者の割合が、セマグルチド 2.4 mg 群で 1.7 mg 群及びプラセボと比較して高かった (セマグルチド 2.4 mg 群で 14.3%、セマグルチド 1.7 mg 群で 8.0%、プラセボ群で 8.0%)。糖尿病網膜症の報告は少なかった。
- その他の注目すべき安全性領域では、投与群間に注目すべき違いは認められなかった。
- 急性膵炎の有害事象及び治験薬を介した病原体感染の疑いの有害事象は認められなかった。

表 9 有害事象（注目すべき安全性領域を含む）

| | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|------------------------------------|-------------|-----|-----|-------|-------------|-----|-----|-------|-----------|-----|-----|-------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 100 | | | | 199 | | | | 101 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 136.2 | | | | 275.0 | | | | 141.8 | | | |
| Patient years of observation (PYO) | 142.2 | | | | 285.9 | | | | 145.8 | | | |
| Adverse Events (OT) | 82 (82.0) | | 483 | 354.6 | 171 (85.9) | | 834 | 303.3 | 80 (79.2) | | 235 | 165.7 |
| Adverse Events (IT) | 83 (83.0) | | 499 | 350.9 | 173 (86.9) | | 842 | 294.6 | 81 (80.2) | | 240 | 164.6 |
| Serious events (OT) | 7 (7.0) | | 10 | 7.3 | 10 (5.0) | | 12 | 4.4 | 7 (6.9) | | 7 | 4.9 |
| Serious events (IT) | 7 (7.0) | | 10 | 7.0 | 10 (5.0) | | 12 | 4.2 | 7 (6.9) | | 7 | 4.8 |
| Severe events (OT) | 3 (3.0) | | 3 | 2.2 | 3 (1.5) | | 4 | 1.5 | 5 (5.0) | | 5 | 3.5 |
| Severe events (IT) | 3 (3.0) | | 3 | 2.1 | 3 (1.5) | | 4 | 1.4 | 5 (5.0) | | 5 | 3.4 |
| Fatal events (OT) | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Fatal events (IT) | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Probably related events (OT) | 25 (25.0) | | 61 | 44.8 | 55 (27.6) | | 158 | 57.5 | 10 (9.9) | | 16 | 11.3 |
| Possibly related events (OT) | 55 (55.0) | | 190 | 139.5 | 84 (42.2) | | 206 | 74.9 | 10 (9.9) | | 17 | 12.0 |
| Permanent treatm. discontin. (OT) | 3 (3.0) | | 6 | 4.4 | 5 (2.5) | | 9 | 3.3 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| Adverse events of special interest | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders (OT) | 64 (64.0) | | 256 | 187.9 | 118 (59.3) | | 343 | 124.7 | 30 (29.7) | | 43 | 30.3 |
| Gallbladder-related disorders (OT) | 1 (1.0) | | 1 | 0. | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| Acute pancreatitis (OT) # | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Cardiovascular disorders (IT) | 9 (9.0) | | 10 | 7.0 | 16 (8.0) | | 17 | 5.9 | 7 (6.9) | | 7 | 4.8 |
| All neoplasms (IT) | 8 (8.0) | | 8 | 5.6 | 10 (5.0) | | 14 | 4.9 | 4 (4.0) | | 5 | 3.4 |
| Malignant neoplasms (IT) | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| Hepatic events (OT) | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 4 (2.0) | | 4 | 1.5 | 5 (5.0) | | 5 | 3.5 |
| Acute renal failure (OT) | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| Injection site reactions (OT) | 0 | | | | 4 (2.0) | | 15 | 5.5 | 0 | | | |
| Allergic reactions (OT) | 11 (11.0) | | 13 | 9.5 | 18 (9.0) | | 21 | 7.6 | 9 (8.9) | | 10 | 7.1 |
| Psychiatric disorders (OT) | 4 (4.0) | | 4 | 2.9 | 6 (3.0) | | 6 | 2.2 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| Rare events (OT) | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| Overdose (OT) | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| Medication errors (OT) | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| Abuse or misuse (OT) | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Hypoglycaemia T2D(OT)##, ### | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Retinal disorders T2D (IT) ### | 2 (8.0) | | 3 | 8.3 | 7 (14.3) | | 7 | 9.9 | 2 (8.0) | | 2 | 5.6 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years. PYO: The duration of the in-trial period in years. PYE: The duration of the on-treatment period in years. OT: On-treatment. IT: In-trial. #EAC confirmed acute pancreatitis, ## for subjects with T2D at screening, severe or blood glucose confirmed hypoglycaemia, ###(% and R are stated relative to the T2D subpopulation) On-treatment adverse events have onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

臨床検査項目の評価

両用量のセマグルチド投与により、リパーゼ及びアミラーゼがプラセボ群と比較して増加し、68週の値のベースラインに対する比は、以下のとおりであった：

- リパーゼ：セマグルチド 2.4 mg 群及び 1.7 mg 群ともに 1.56 (56%増加) vs プラセボ群で 0.96 (4%減少)
- アミラーゼ：セマグルチド 2.4 mg 群で 1.08 (8%増加)、セマグルチド 1.7 mg 群で 1.09 (9%増加) vs プラセボ群で 0.93 (7%減少)
- リパーゼ及びアミラーゼの増加が認められたのは投与期間の最初の 20 週間であり、その後は全く又はほとんど増加がみられなかった。
- セマグルチド以外の GLP-1 受容体作動薬でも、アミラーゼ及びリパーゼの増加がみられることはよく知られているが、その機序は不明である。また、本試験の結果からもわかるように、リパーゼ及び/又はアミラーゼ増加は、それ単独で膵炎発現リスクを予測できる可能性は低い。

カルシトニンの変化は認められなかった。68週の値のベースラインに対する比は、セマグルチド 2.4 mg 群で 0.95 (5%減少)、セマグルチド 1.7 mg 群で 0.98 (2%減少) に対し、プラセボ群で 0.94 (6%減少) であった。

その他の臨床検査項目の評価からは、安全性の懸念は認められなかった。

バイタルサイン

- 両用量のセマグルチド投与により、脈拍数が増加した。ベースラインから 68 週までの変化量の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で 4.38 拍/分、1.7 mg 群で 6.29 拍/分に対し、プラセボ群で 2.43 拍/分であり、プラセボ群との差は、セマグルチド 2.4 mg 群で 1.95 拍/分 (95%信頼区間：-0.13~4.03 拍/分)、1.7 mg 群で 3.86 拍/分 (95%信頼区間：1.45~6.27 拍/分) であった。

結論

本試験では、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、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、セマグルチド 1.7 mg 又はプラセボの 68 週間投与に無作為に割り付けたところ、以下の結論が得られた。

- 体重減少率について、セマグルチド 2.4 mg 及び 1.7 mg のプラセボに対する優越性が検証された
〔-13.19% vs -9.65% vs -2.12% ; セマグルチド 2.4 mg 群のプラセボ群との差の推定値：-11.06% (95%信頼区間：-12.88%~-9.24%)、セマグルチド 1.7 mg 群のプラセボ群との差の推定値：-7.52% (95%信頼区間：-9.62%~-5.43%) 〕。5%以上、10%以上及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合、ならびにウエスト周囲長についても、セマグルチド 2.4 mg 及び 1.7 mg のプラセボに対する優越性が検証された。
 - BMI、JASSO の肥満症診療ガイドラインで規定された方法で測定したウエスト周囲長、VFA、脂質プロファイル、糖代謝、収縮期血圧及び拡張期血圧、心血管系リスクに関連するバイオマーカー (CRP 及び PAI-1 活性)、身体機能のスコア (SF-36)、ならびに IWQOL-Lite-CT の physical domain score、psychosocial domain score 及び total score にも、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善が認められた。
 - BMI、JASSO の肥満症診療ガイドラインで規定された方法で測定したウエスト周囲長、VFA、脂質プロファイル、糖代謝、収縮期血圧、心血管系リスクに関連するバイオマーカー (CRP 及び PAI-1 活性) ならびに IWQOL-Lite-CT の psychosocial domain score 及び total score にも、プラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群で改善が認められた。
- セマグルチド 2.4 mg 及び 1.7 mg の忍容性は全般的に良好であり、その安全性及び忍容性プロファイルは GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスのプロファイルとおおむね同様であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013 年) 及び GCP に関する ICH ガイドライン (2016 年) を遵守して実施された。

2.7.6.10.2 有害事象（全集団）に関する表

4382 試験の有害事象（全集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|-----|-------|-------------|--------|-----|-------|---------|--------|-----|-------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 100 | | | | 199 | | | | 101 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 136.2 | | | | 275.0 | | | | 141.8 | | | |
| Events | 82 | (82.0) | 483 | 354.6 | 171 | (85.9) | 834 | 303.3 | 80 | (79.2) | 235 | 165.7 |
| 胃腸障害 | 64 | (64.0) | 256 | 187.9 | 118 | (59.3) | 343 | 124.7 | 30 | (29.7) | 43 | 30.3 |
| 消化管運動および排泄障害 | 41 | (41.0) | 84 | 61.7 | 78 | (39.2) | 119 | 43.3 | 9 | (8.9) | 9 | 6.3 |
| 便秘 | 19 | (19.0) | 22 | 16.2 | 52 | (26.1) | 60 | 21.8 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 下痢 | 22 | (22.0) | 59 | 43.3 | 32 | (16.1) | 52 | 18.9 | 6 | (5.9) | 6 | 4.2 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 6 | (3.0) | 6 | 2.2 | 0 | | | |
| 消化管運動障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 過敏性腸症候群 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 消化管微候および症状 | 39 | (39.0) | 151 | 110.9 | 71 | (35.7) | 169 | 61.5 | 11 | (10.9) | 17 | 12.0 |
| 悪心 | 18 | (18.0) | 27 | 19.8 | 35 | (17.6) | 66 | 24.0 | 4 | (4.0) | 4 | 2.8 |
| 嘔吐 | 10 | (10.0) | 34 | 25.0 | 17 | (8.5) | 29 | 10.5 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 腹痛 | 3 | (3.0) | 4 | 2.9 | 12 | (6.0) | 16 | 5.8 | 0 | | | |
| 腹部不快感 | 11 | (11.0) | 12 | 8.8 | 12 | (6.0) | 16 | 5.8 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 上腹部痛 | 3 | (3.0) | 5 | 3.7 | 10 | (5.0) | 13 | 4.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 消化不良 | 6 | (6.0) | 17 | 12.5 | 9 | (4.5) | 14 | 5.1 | 1 | (1.0) | 4 | 2.8 |
| 腹部膨満 | 7 | (7.0) | 8 | 5.9 | 7 | (3.5) | 8 | 2.9 | 2 | (2.0) | 3 | 2.1 |
| おくび | 4 | (4.0) | 21 | 15.4 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 軟便 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 鼓腸 | 1 | (1.0) | 18 | 13.2 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 硬便 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腹部圧痛 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 下腹部痛 | 1 | (1.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 1 | (1.0) | 2 | 1.4 |
| 心窩部不快感 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 0 | | | |
| 歯牙および歯肉の状態 | 6 | (6.0) | 6 | 4.4 | 14 | (7.0) | 15 | 5.5 | 6 | (5.9) | 6 | 4.2 |
| 齲歯 | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 11 | (5.5) | 12 | 4.4 | 5 | (5.0) | 5 | 3.5 |
| 歯痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 埋伏歯 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 歯嚢胞 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 消化管の状態NEC | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 10 | (5.0) | 12 | 4.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 胃腸障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 6 | 2.2 | 0 | | | |
| 胃障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 食中毒 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| バレット食道 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 消化管炎症性疾患 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 10 | (5.0) | 11 | 4.0 | 5 | (5.0) | 5 | 3.5 |
| 腸炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 胃炎 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 小腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 慢性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 良性消化管新生物 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 6 | (3.0) | 7 | 2.5 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 大腸ポリープ | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 胃ポリープ | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 直腸ポリープ | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 口腔内軟部組織疾患 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 口内炎 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 口角口唇炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管出血NEC | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| マロリー・ワイス症候群 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肛門出血 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 憩室疾患 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腸憩室 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管血行障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 痔核 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 消化管潰瘍および穿孔 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| びらん性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肛門および直腸の状態NEC | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 裂肛 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|-----|------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 消化管狭窄および閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 唾液腺疾患 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 耳下腺腫大 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 42 | (42.0) | 64 | 47.0 | 80 | (40.2) | 153 | 55.6 | 35 | (34.7) | 53 | 37.4 |
| 詳細不明な感染体による感染症 | 39 | (39.0) | 58 | 42.6 | 71 | (35.7) | 132 | 48.0 | 34 | (33.7) | 51 | 36.0 |
| 上咽頭炎 | 24 | (24.0) | 36 | 26.4 | 53 | (26.6) | 81 | 29.5 | 18 | (17.8) | 24 | 16.9 |
| 胃腸炎 | 7 | (7.0) | 8 | 5.9 | 11 | (5.5) | 13 | 4.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 気管支炎 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 6 | (3.0) | 9 | 3.3 | 0 | | | |
| 咽頭炎 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 3 | (1.5) | 4 | 1.5 | 4 | (4.0) | 5 | 3.5 |
| 膀胱炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 1 | (1.0) | 2 | 1.4 |
| 結膜炎 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 3 | 1.1 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 鼻炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 扁桃炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 3 | (3.0) | 4 | 2.8 |
| 感染性腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 憩室炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 骨盤内炎症性疾患 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 歯肉炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 尿道炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 尿路感染 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 麦粒腫 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 副鼻腔炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 毛包炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 歯周炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 上気道感染 | 0 | | | | 0 | | | | 2 | (2.0) | 3 | 2.1 |
| 膿皮症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 2 | 1.4 |
| 膣感染 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| ウイルス感染症 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 13 | (6.5) | 14 | 5.1 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|----|------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| インフルエンザ | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 8 | (4.0) | 8 | 2.9 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 帯状疱疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 単純ヘルペス | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 細菌感染症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 4 | (2.0) | 5 | 1.8 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| せつ | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| α 溶血性レンサ球菌感染 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 丹毒 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 蜂巣炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ヘリコバクター感染 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 真菌感染症 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 外陰部陰カンジダ症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 足部白癬 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 24 | (24.0) | 34 | 25.0 | 43 | (21.6) | 52 | 18.9 | 24 | (23.8) | 34 | 24.0 |
| 筋骨格系および結合組織障害NEC | 10 | (10.0) | 14 | 10.3 | 22 | (11.1) | 23 | 8.4 | 13 | (12.9) | 15 | 10.6 |
| 背部痛 | 8 | (8.0) | 12 | 8.8 | 19 | (9.5) | 20 | 7.3 | 9 | (8.9) | 11 | 7.8 |
| 筋骨格不快感 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頸部痛 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 四肢痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 筋骨格硬直 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 筋骨格痛 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 関節障害 | 15 | (15.0) | 17 | 12.5 | 13 | (6.5) | 13 | 4.7 | 11 | (10.9) | 16 | 11.3 |
| 関節痛 | 9 | (9.0) | 10 | 7.3 | 5 | (2.5) | 5 | 1.8 | 6 | (5.9) | 9 | 6.3 |
| 関節周囲炎 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 変形性関節症 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 変形性脊椎症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 関節炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 関節石灰化 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 2 | 1.4 |
| 筋障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 9 | (4.5) | 9 | 3.3 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|-----|-------------|--------|----|------|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 筋肉痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 筋痙縮 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 横紋筋融解症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 線維筋痛 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腱、靭帯および軟骨障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 3 | (1.5) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 腱炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 弾発指 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む) | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 脊柱管狭窄症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 椎間板突出 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 滑膜および滑液包障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 滑液包炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 滑膜炎 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 神経系障害 | 8 | (8.0) | 11 | 8.1 | 35 | (17.6) | 52 | 18.9 | 6 | (5.9) | 6 | 4.2 |
| 神経学的障害NEC | 6 | (6.0) | 8 | 5.9 | 22 | (11.1) | 33 | 12.0 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 浮動性めまい | 3 | (3.0) | 5 | 3.7 | 14 | (7.0) | 19 | 6.9 | 0 | | | |
| 感覚鈍麻 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 3 | (1.5) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 異常感覚 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 傾眠 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 錯感覚 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 神経学的症状 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体位性めまい | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 味覚障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 味覚不全 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 感覚消失 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 肋間神経痛 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 頭痛 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 10 | (5.0) | 12 | 4.4 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 頭痛 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 10 | (5.0) | 12 | 4.4 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 脊髄および神経根障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 坐骨神経痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 神経筋障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 自律神経失調 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 中枢神経系血管障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ラクナ梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 脳神経障害 (新生物を除く) | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 嗅覚錯誤 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 手根管症候群 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 15 | (15.0) | 19 | 13.9 | 25 | (12.6) | 26 | 9.5 | 12 | (11.9) | 14 | 9.9 |
| 損傷NEC | 6 | (6.0) | 10 | 7.3 | 17 | (8.5) | 18 | 6.5 | 9 | (8.9) | 10 | 7.1 |
| 挫傷 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 節足動物刺傷 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 靭帯捻挫 | 3 | (3.0) | 4 | 2.9 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 腱断裂 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 外傷後頸部症候群 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 四肢損傷 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 歯牙破折 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 上顎炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 節足動物咬傷 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 皮下血腫 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋挫傷 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 交通事故 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 硬膜下血腫 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 四肢圧挫損傷 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 肉離れ | 1 | (1.0) | 2 | 1.5 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 皮膚裂傷 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 骨および関節損傷 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 足関節部骨折 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 半月板損傷 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肋骨骨折 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|----|------|-------------|-----|----|------|-----------|-----|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 橈骨骨折 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 関節損傷 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 骨折 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 偶発的過量投与 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 製品適用過誤 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 物理的要因による損傷 | 3 (3.0) | | 3 | 2.2 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 3 (3.0) | | 3 | 2.1 |
| 熱射病 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 熱傷 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 熱中症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (10.0) | | 13 | 9.5 | 24 (12.1) | | 27 | 9.8 | 13 (12.9) | | 19 | 13.4 |
| 気道徴候および症状 | 6 (6.0) | | 7 | 5.1 | 15 (7.5) | | 17 | 6.2 | 11 (10.9) | | 15 | 10.6 |
| 上気道の炎症 | 5 (5.0) | | 6 | 4.4 | 11 (5.5) | | 13 | 4.7 | 9 (8.9) | | 13 | 9.2 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| しゃっくり | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 鼻漏 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 上気道障害 (感染を除く) | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 7 (3.5) | | 7 | 2.5 | 1 (1.0) | | 2 | 1.4 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 6 (3.0) | | 6 | 2.2 | 1 (1.0) | | 2 | 1.4 |
| 鼻出血 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血管運動性鼻炎 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 呼吸器系障害NEC | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 咳嗽 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 呼吸困難 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 気管支障害 (新生物を除く) | 3 (3.0) | | 3 | 2.2 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 喘息 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 咳喘息 | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (13.0) | | 22 | 16.2 | 24 (12.1) | | 30 | 10.9 | 11 (10.9) | | 14 | 9.9 |
| 表皮および皮膚異常 | 10 (10.0) | | 13 | 9.5 | 17 (8.5) | | 19 | 6.9 | 8 (7.9) | | 10 | 7.1 |
| 湿疹 | 4 (4.0) | | 4 | 2.9 | 4 (2.0) | | 4 | 1.5 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| そう痒症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 2 (2.0) | | 3 | 2.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 皮膚炎 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| うっ滞性皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 異汗性湿疹 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 紅斑 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 接触皮膚炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 発疹 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| そう痒性皮疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 黄色板腫 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 皮膚乾燥 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚疼痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 薬疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚付属器状態 | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 7 | (3.5) | 7 | 2.5 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 円形脱毛症 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 脱毛症 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| ざ瘡 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 汗疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 嵌入爪 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 角化および皮膚異栄養性障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 過角化 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 乾皮症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血管浮腫および蕁麻疹 | 3 | (3.0) | 4 | 2.9 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 蕁麻疹 | 3 | (3.0) | 4 | 2.9 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 代謝および栄養障害 | 6 | (6.0) | 6 | 4.4 | 23 | (11.6) | 24 | 8.7 | 8 | (7.9) | 11 | 7.8 |
| 食欲および総合的栄養摂取障害 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 13 | (6.5) | 13 | 4.7 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 13 | (6.5) | 13 | 4.7 | 0 | | | |
| プリンおよびピリミジン代謝障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 4 | (4.0) | 5 | 3.5 |
| 高尿酸血症 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 痛風 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 2 | 1.4 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|----|-----|----------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 脂質代謝障害 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| 脂質異常症 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| 糖代謝障害 (糖尿病を含む) | 0 | | | | 2 (1.0) | | 3 | 1.1 | 3 (3.0) | | 4 | 2.8 |
| 2型糖尿病 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 糖尿病 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 耐糖能障害 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 2 | 1.4 |
| 代謝障害NEC | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 高クレアチニン血症 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 電解質および水分バランス異常 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 脱水 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼障害 | 6 (6.0) | | 7 | 5.1 | 17 (8.5) | | 19 | 6.9 | 7 (6.9) | | 8 | 5.6 |
| 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 2 (2.0) | | 3 | 2.2 | 5 (2.5) | | 5 | 1.8 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| 糖尿病網膜症 | 1 (1.0) | | 2 | 1.5 | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| 網膜出血 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 網膜滲出物 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 網膜症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 視覚障害 | 0 | | | | 4 (2.0) | | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 視神経障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 視力低下 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 弱視 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 老視 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 0 | | | | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 白内障 | 0 | | | | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 眼部感染、刺激症状および炎症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 眼充血 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼部構造変化、沈着および変性NEC | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 網膜裂孔 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 黄斑線維症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 裂孔原性網膜剥離 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|----|------|-------------|-----|----|------|---------|-----|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 眼部出血および血管障害NEC | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 視神経乳頭出血 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 結膜出血 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 眼部障害NEC | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 流涙増加 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 涙器障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ドライアイ | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 緑内障および高眼圧症 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 緑内障 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 開放隅角緑内障 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (3.0) | | 5 | 3.7 | 16 (8.0) | | 35 | 12.7 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |
| 全身障害NEC | 2 (2.0) | | 4 | 2.9 | 11 (5.5) | | 18 | 6.5 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 倦怠感 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 5 (2.5) | | 8 | 2.9 | 0 | | | |
| 疲労 | 0 | | | | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 異常感 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 口渇 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 末梢性浮腫 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 疼痛 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 空腹 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 宿酔 | 1 (1.0) | | 3 | 2.2 | 0 | | | | 0 | | | |
| 投与部位反応 | 0 | | | | 4 (2.0) | | 15 | 5.5 | 0 | | | |
| 注射部位紅斑 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 13 | 4.7 | 0 | | | |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 注射部位不快感 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体温異常 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 発熱 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 臨床検査 | 13 (13.0) | | 16 | 11.7 | 16 (8.0) | | 20 | 7.3 | 9 (8.9) | | 11 | 7.8 |
| 酵素検査NEC | 4 (4.0) | | 4 | 2.9 | 6 (3.0) | | 7 | 2.5 | 2 (2.0) | | 2 | 1.4 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 6 | (3.0) | 7 | 2.5 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 消化管検査 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 4 | (2.0) | 5 | 1.8 | 0 | | | |
| リパーゼ増加 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| アミラーゼ増加 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 便潜血陽性 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 心血管系検査 (酵素検査を除く) | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 血压低下 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 心電図QRS群延長 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 心電図QT延長 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 肝胆道系検査 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 5 | (5.0) | 5 | 3.5 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肝機能検査値上昇 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 血液学的検査 (血液型検査を含む) | 1 | (1.0) | 2 | 1.5 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ヘモグロビン減少 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| リンパ球数減少 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 白血球数増加 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体重減少 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内分泌検査 (性ホルモン検査を含む) | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 脂質検査 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 水分、電解質および無機質検査 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 血中カリウム増加 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 代謝、栄養学および血液ガス検査 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 血中尿酸増加 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 蛋白および化学的検査NEC | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | 0 | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 血管障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 11 | (5.5) | 11 | 4.0 | 4 | (4.0) | 4 | 2.8 |
| 血压低下、非特異的血压障害およびショック | 0 | | | | 5 | (2.5) | 5 | 1.8 | 0 | | | |
| 起立性低血压 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 低血压 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 高血圧性血管障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 高血圧 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 動脈硬化症 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 塞栓症および血栓症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 四肢静脈血栓症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 3 | (3.0) | 4 | 2.9 | 9 | (4.5) | 10 | 3.6 | 0 | | | |
| 月経周期および子宮出血障害 | 0 | | | | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 月経困難症 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 月経障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 不規則月経 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 良性前立腺肥大症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 男性生殖器系感染および炎症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 前立腺炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 乳房異常 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 乳房石灰化 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 閉経関連症状 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 閉経期症状 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 子宮、骨盤および広間膜障害 | 2 | (2.0) | 3 | 2.2 | 0 | | | | 0 | | | |
| 子宮出血 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 子宮内膜症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 子宮内膜増殖症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 精神障害 | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 6 | (3.0) | 6 | 2.2 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 睡眠障害 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 不眠症 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|---------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 気分障害 NEC | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 情動障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 気力低下 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 抑うつ性気分障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| うつ病 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 適応障害 (亜型を含む) | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 適応障害 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 5 (2.5) | | 5 | 1.8 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 胆嚢障害 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 胆石症 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 胆嚢ポリープ | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 過形成性胆嚢症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝および肝胆道系障害 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 肝機能異常 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肝嚢胞 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アルコール性肝疾患 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 脂肪肝 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 5 (5.0) | | 6 | 4.4 | 5 (2.5) | | 5 | 1.8 | 5 (5.0) | | 7 | 4.9 |
| 腎障害 (腎症を除く) | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 高窒素血症 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎嚢胞 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 尿石症 | 3 (3.0) | | 3 | 2.2 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 3 (3.0) | | 5 | 3.5 |
| 尿管結石症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 2 (2.0) | | 4 | 2.8 |
| 尿路結石 | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 尿路系徴候および症状 | 1 (1.0) | | 2 | 1.5 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 高尿酸血症 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 蛋白尿 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 夜間頻尿 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腎症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 糖尿病性腎症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 心臓障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| 不整脈 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 心室性期外収縮 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頻脈 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心房細動 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 不整脈 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 冠動脈障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心障害、徴候および症状NEC | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 動悸 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 耳および迷路障害 | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 聴覚障害 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 感音性難聴 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 難聴 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内耳および第8脳神経障害 | 4 | (4.0) | 4 | 2.9 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 回転性めまい | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 耳鳴 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 貧血 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| リンパ節炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 先天性消化管障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| メッケル憩室炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 先天性皮膚および皮下組織異常 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|----------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| あざ | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 消化器の良性新生物 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 膵管内乳頭粘液性腫瘍 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性女性生殖器系新生物 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 悪性および詳細不明の肝胆道系新生物 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 胆管腺癌 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 肺の悪性新生物 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 悪性および詳細不明の腎尿路系新生物 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腎明細胞癌 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 外科および内科処置 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管治療手技 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 大腸ポリープ切除 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内分泌障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 甲状腺障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 免疫系障害 | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| アレルギー性疾患 | 2 (2.0) | | 2 | 1.5 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 季節性アレルギー | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 食物アレルギー | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:04 - taesummary.sas/taesumot.txt

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----|-------|-------------|--------|-----|-------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 100 | | | | 199 | | | | 101 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 136.2 | | | | 275.0 | | | | 141.8 | | | |
| Events | 68 | (68.0) | 251 | 184.3 | 108 | (54.3) | 364 | 132.4 | 20 | (19.8) | 33 | 23.3 |
| 胃腸障害 | 61 | (61.0) | 222 | 163.0 | 97 | (48.7) | 262 | 95.3 | 14 | (13.9) | 21 | 14.8 |
| 便秘 | 18 | (18.0) | 20 | 14.7 | 48 | (24.1) | 53 | 19.3 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 悪心 | 15 | (15.0) | 22 | 16.2 | 31 | (15.6) | 61 | 22.2 | 4 | (4.0) | 4 | 2.8 |
| 下痢 | 19 | (19.0) | 53 | 38.9 | 26 | (13.1) | 42 | 15.3 | 5 | (5.0) | 5 | 3.5 |
| 嘔吐 | 8 | (8.0) | 32 | 23.5 | 15 | (7.5) | 25 | 9.1 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 腹部不快感 | 9 | (9.0) | 10 | 7.3 | 12 | (6.0) | 16 | 5.8 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 消化不良 | 6 | (6.0) | 17 | 12.5 | 8 | (4.0) | 13 | 4.7 | 1 | (1.0) | 4 | 2.8 |
| 上腹部痛 | 3 | (3.0) | 5 | 3.7 | 7 | (3.5) | 8 | 2.9 | 0 | | | |
| 腹痛 | 2 | (2.0) | 3 | 2.2 | 7 | (3.5) | 10 | 3.6 | 0 | | | |
| 腹部膨満 | 7 | (7.0) | 7 | 5.1 | 6 | (3.0) | 7 | 2.5 | 2 | (2.0) | 3 | 2.1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 5 | (2.5) | 5 | 1.8 | 0 | | | |
| 胃腸障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 6 | 2.2 | 0 | | | |
| 胃障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| おくび | 4 | (4.0) | 21 | 15.4 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 胃炎 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| びらん性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 胃ポリープ | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 鼓腸 | 1 | (1.0) | 18 | 13.2 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 口内炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 硬便 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管運動障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腹部圧痛 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 下腹部痛 | 1 | (1.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 0 | | | |
| 過敏性腸症候群 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:06 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|------|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 耳下腺腫大 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心窩部不快感 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腸炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 軟便 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 裂肛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 15 | (7.5) | 16 | 5.8 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 13 | (6.5) | 13 | 4.7 | 0 | | | |
| 2型糖尿病 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 糖尿病 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 12 | (6.0) | 30 | 10.9 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 倦怠感 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 5 | (2.5) | 8 | 2.9 | 0 | | | |
| 疲労 | 0 | | | | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 異常感 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 注射部位紅斑 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 13 | 4.7 | 0 | | | |
| 口渇 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 注射部位不快感 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 発熱 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 空腹 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 神経系障害 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 12 | (6.0) | 14 | 5.1 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 浮動性めまい | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 5 | (2.5) | 6 | 2.2 | 0 | | | |
| 頭痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| ラクナ梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経学的症状 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 味覚障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 味覚不全 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 嗅覚錯誤 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 錯感覚 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 臨床検査 | 5 | (5.0) | 5 | 3.7 | 8 | (4.0) | 11 | 4.0 | 3 | (3.0) | 3 | 2.1 |
| リパーゼ増加 | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アミラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ヘモグロビン減少 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血圧低下 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体重減少 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 便潜血陽性 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (3.0) | 5 | 3.7 | 7 | (3.5) | 7 | 2.5 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 脱毛症 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| そう痒症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 紅斑 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 湿疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 発疹 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 蕁麻疹 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 皮膚疼痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 0 | | | |
| 胃腸炎 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 3 | (1.5) | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 扁桃炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 精神障害 | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 4 | (2.0) | 4 | 1.5 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 不眠症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| うつ病 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|----------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 情動障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 気力低下 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 適応障害 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 胆石症 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 肝機能異常 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 過形成性胆嚢症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 血管障害 | 0 | | | | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 0 | | | |
| 低血圧 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 起立性低血圧 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心臓障害 | 0 | | | | 3 (1.5) | | 3 | 1.1 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 動悸 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頻脈 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心房細動 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | | | | 2 (1.0) | | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 筋骨格不快感 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋痙縮 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼障害 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 1 (1.0) | | 2 | 1.4 |
| 網膜滲出物 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 黄斑線維症 | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 糖尿病網膜症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 白内障 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.0) | | 1 | 0.7 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| しゃっくり | 0 | | | | 1 (0.5) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 腎および尿路障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 糖尿病性腎症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 尿路結石 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 月経障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内分泌障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 耳および迷路障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 回転性めまい | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 製品適用過誤 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:06 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

3: Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 100 | | | | 199 | | | | 101 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 136.2 | | | | 275.0 | | | | 141.8 | | | |
| Events | 3 | (3.0) | 3 | 2.2 | 3 | (1.5) | 4 | 1.5 | 5 | (5.0) | 5 | 3.5 |
| 胃腸障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心臓障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 硬膜下血腫 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 腎明細胞癌 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 胆管腺癌 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肺の悪性新生物 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 臨床検査 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:07 - taesummary.sas/taesumsevt.txt

4: Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 100 | | | | 199 | | | | 101 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 136.2 | | | | 275.0 | | | | 141.8 | | | |
| Events | 7 | (7.0) | 10 | 7.3 | 10 | (5.0) | 12 | 4.4 | 7 | (6.9) | 7 | 4.9 |
| 胃腸障害 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 大腸ポリープ | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 胆石症 | 0 | | | | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 横紋筋融解症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (1.0) | 4 | 2.9 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 2 | (2.0) | 2 | 1.4 |
| 腱断裂 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 交通事故 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 硬膜下血腫 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 肉離れ | 1 | (1.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 0 | | | |
| 橈骨骨折 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 靭帯捻挫 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心臓障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心房細動 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 神経系障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 手根管症候群 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 浮動性めまい | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| メッケル憩室炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼障害 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 裂孔原性網膜剥離 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| リンパ節炎 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 子宮内膜増殖症 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (2.0) | 2 | 1.5 | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 腎明細胞癌 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 胆管腺癌 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肺の悪性新生物 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:08 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

5: Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 100 | | | | 199 | | | | 101 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 136.2 | | | | 275.0 | | | | 141.8 | | | |
| Events | 3 | (3.0) | 6 | 4.4 | 5 | (2.5) | 9 | 3.3 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 胃腸障害 | 2 | (2.0) | 5 | 3.7 | 4 | (2.0) | 5 | 1.8 | 0 | | | |
| 悪心 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 2 | (1.0) | 2 | 0.7 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 便秘 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 嘔吐 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| おくび | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 消化不良 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 上腹部痛 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腹部膨満 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経系障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 頭痛 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 感覚消失 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 臨床検査 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体重減少 | 0 | | | | 1 | (0.5) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |
| 胆管腺癌 | 1 | (1.0) | 1 | 0.7 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:09 - taesummary.sas/taesumdiscot.txt

2.7.6.10.3 有害事象（日本人集団）に関する表

4382 試験の有害事象（日本人集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg N (%) E R | Sema 2.4 mg N (%) E R | Placebo N (%) E R |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Number of subjects | 91 | 179 | 89 |
| Patient years of exposure (PYE) | 125.0 | 247.1 | 124.8 |
| Events | 74 (81.3) 324 259.2 | 153 (85.5) 719 290.9 | 70 (78.7) 190 152.3 |
| 胃腸障害 | 58 (63.7) 127 101.6 | 105 (58.7) 280 113.3 | 25 (28.1) 33 26.5 |
| 消化管運動および排泄障害 | 38 (41.8) 48 38.4 | 70 (39.1) 106 42.9 | 9 (10.1) 9 7.2 |
| 便秘 | 18 (19.8) 21 16.8 | 51 (28.5) 59 23.9 | 3 (3.4) 3 2.4 |
| 下痢 | 19 (20.9) 24 19.2 | 26 (14.5) 41 16.6 | 6 (6.7) 6 4.8 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (2.2) 2 1.6 | 5 (2.8) 5 2.0 | 0 |
| 消化管運動障害 | 0 | 1 (0.6) 1 0.4 | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 1 (1.1) 1 0.8 | 0 | 0 |
| 消化管徴候および症状 | 34 (37.4) 58 46.4 | 59 (33.0) 123 49.8 | 9 (10.1) 11 8.8 |
| 悪心 | 16 (17.6) 19 15.2 | 29 (16.2) 50 20.2 | 4 (4.5) 4 3.2 |
| 嘔吐 | 9 (9.9) 9 7.2 | 13 (7.3) 23 9.3 | 2 (2.2) 2 1.6 |
| 腹部不快感 | 11 (12.1) 12 9.6 | 11 (6.1) 15 6.1 | 1 (1.1) 1 0.8 |
| 上腹部痛 | 2 (2.2) 4 3.2 | 9 (5.0) 12 4.9 | 1 (1.1) 1 0.8 |
| 腹痛 | 0 | 8 (4.5) 9 3.6 | 0 |
| 腹部膨満 | 5 (5.5) 6 4.8 | 4 (2.2) 5 2.0 | 2 (2.2) 3 2.4 |
| 消化不良 | 2 (2.2) 2 1.6 | 3 (1.7) 3 1.2 | 0 |
| 軟便 | 1 (1.1) 1 0.8 | 2 (1.1) 2 0.8 | 0 |
| おくび | 1 (1.1) 1 0.8 | 1 (0.6) 1 0.4 | 0 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (0.6) 1 0.4 | 0 |
| 硬便 | 0 | 1 (0.6) 1 0.4 | 0 |
| 腹部圧痛 | 0 | 1 (0.6) 1 0.4 | 0 |
| 下腹部痛 | 1 (1.1) 2 1.6 | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 2 (2.2) 2 1.6 | 0 | 0 |
| 歯牙および歯肉の状態 | 6 (6.6) 6 4.8 | 14 (7.8) 15 6.1 | 5 (5.6) 5 4.0 |
| 齲歯 | 4 (4.4) 4 3.2 | 11 (6.1) 12 4.9 | 4 (4.5) 4 3.2 |
| 歯痛 | 1 (1.1) 1 0.8 | 2 (1.1) 2 0.8 | 1 (1.1) 1 0.8 |
| 埋伏歯 | 0 | 1 (0.6) 1 0.4 | 0 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 菌嚢胞 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 消化管の状態NEC | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 10 | (5.6) | 12 | 4.9 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 胃腸障害 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 4 | (2.2) | 6 | 2.4 | 0 | | | |
| 胃障害 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 食中毒 | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| バレット食道 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 消化管炎症性疾患 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 9 | (5.0) | 9 | 3.6 | 3 | (3.4) | 3 | 2.4 |
| 腸炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 胃炎 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 慢性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 良性消化管新生物 | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 5 | (2.8) | 6 | 2.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 胃ポリープ | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 大腸ポリープ | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 直腸ポリープ | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 口腔内軟部組織疾患 | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 口内炎 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 口角口唇炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 憩室疾患 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腸憩室 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管血行障害 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 痔核 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 消化管出血NEC | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| マロリー・ワイス症候群 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管潰瘍および穿孔 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| びらん性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肛門および直腸の状態NEC | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 裂肛 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管狭窄および閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|-----|------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 唾液腺疾患 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 耳下腺腫大 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 38 | (41.8) | 57 | 45.6 | 73 | (40.8) | 141 | 57.1 | 29 | (32.6) | 43 | 34.5 |
| 詳細不明な感染体による感染症 | 36 | (39.6) | 52 | 41.6 | 65 | (36.3) | 122 | 49.4 | 28 | (31.5) | 41 | 32.9 |
| 上咽頭炎 | 21 | (23.1) | 30 | 24.0 | 48 | (26.8) | 75 | 30.3 | 15 | (16.9) | 21 | 16.8 |
| 胃腸炎 | 7 | (7.7) | 8 | 6.4 | 11 | (6.1) | 13 | 5.3 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 気管支炎 | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 6 | (3.4) | 9 | 3.6 | 0 | | | |
| 膀胱炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 咽頭炎 | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 2 | (1.1) | 3 | 1.2 | 4 | (4.5) | 5 | 4.0 |
| 結膜炎 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 3 | 1.2 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 鼻炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 感染性腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 憩室炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 歯肉炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 尿道炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 尿路感染 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 麦粒腫 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 副鼻腔炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 3 | (3.4) | 3 | 2.4 |
| 毛包炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 歯周炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 膿皮症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 扁桃炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 3 | (3.4) | 4 | 3.2 |
| ウイルス感染症 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 13 | (7.3) | 14 | 5.7 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| インフルエンザ | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 8 | (4.5) | 8 | 3.2 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 帯状疱疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 単純ヘルペス | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|----|------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 細菌感染症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 4 | 1.6 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| α 溶血性レンサ球菌感染 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 丹毒 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 蜂巣炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ヘリコバクター感染 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 真菌感染症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 足部白癬 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 | (25.3) | 29 | 23.2 | 40 | (22.3) | 48 | 19.4 | 20 | (22.5) | 27 | 21.6 |
| 筋骨格系および結合組織障害NEC | 9 | (9.9) | 11 | 8.8 | 21 | (11.7) | 22 | 8.9 | 12 | (13.5) | 14 | 11.2 |
| 背部痛 | 7 | (7.7) | 9 | 7.2 | 18 | (10.1) | 19 | 7.7 | 8 | (9.0) | 10 | 8.0 |
| 筋骨格不快感 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頸部痛 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 四肢痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 筋骨格硬直 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 筋骨格痛 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 関節障害 | 14 | (15.4) | 15 | 12.0 | 13 | (7.3) | 13 | 5.3 | 9 | (10.1) | 12 | 9.6 |
| 関節痛 | 8 | (8.8) | 8 | 6.4 | 5 | (2.8) | 5 | 2.0 | 5 | (5.6) | 7 | 5.6 |
| 関節周囲炎 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 0 | | | |
| 変形性関節症 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 変形性脊椎症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 関節炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 関節石灰化 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 筋障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 8 | (4.5) | 8 | 3.2 | 0 | | | |
| 筋肉痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 0 | | | |
| 筋痙縮 | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 線維筋痛 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む) | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 脊柱管狭窄症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 椎間板突出 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|----|------|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 腱、靭帯および軟骨障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 弾発指 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 腱炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経系障害 | 7 | (7.7) | 10 | 8.0 | 28 | (15.6) | 38 | 15.4 | 4 | (4.5) | 4 | 3.2 |
| 神経学的障害NEC | 6 | (6.6) | 8 | 6.4 | 16 | (8.9) | 21 | 8.5 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 浮動性めまい | 3 | (3.3) | 5 | 4.0 | 8 | (4.5) | 10 | 4.0 | 0 | | | |
| 感覚鈍麻 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 2 | (1.1) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 異常感覚 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 傾眠 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経学的症状 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体位性めまい | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 味覚障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 感覚消失 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 肋間神経痛 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 頭痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 8 | (4.5) | 10 | 4.0 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 頭痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 8 | (4.5) | 10 | 4.0 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 脊髄および神経根障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 坐骨神経痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 神経筋障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 自律神経失調 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 中枢神経系血管障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ラクナ梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 脳神経障害（新生物を除く） | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 嗅覚錯誤 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 手根管症候群 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 14 | (15.4) | 15 | 12.0 | 23 | (12.8) | 24 | 9.7 | 10 | (11.2) | 12 | 9.6 |
| 損傷NEC | 5 | (5.5) | 6 | 4.8 | 15 | (8.4) | 16 | 6.5 | 7 | (7.9) | 8 | 6.4 |
| 挫傷 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|----|------|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 靭帯捻挫 | 2 | (2.2) | 3 | 2.4 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 節足動物刺傷 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 外傷後顔部症候群 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 四肢損傷 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 歯牙破折 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 上顎炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 節足動物咬傷 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 皮下血腫 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腱断裂 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋挫傷 | 0 | | | | 0 | | | | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 硬膜下血腫 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 四肢圧挫損傷 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚裂傷 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 骨および関節損傷 | 5 | (5.5) | 5 | 4.0 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 足関節部骨折 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 半月板損傷 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肋骨骨折 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 橈骨骨折 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 関節損傷 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 骨折 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 偶発的過量投与 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 製品適用過誤 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 物理的要因による損傷 | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 3 | (3.4) | 3 | 2.4 |
| 熱射病 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 熱傷 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 熱中症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 | (12.1) | 19 | 15.2 | 23 | (12.8) | 29 | 11.7 | 8 | (9.0) | 10 | 8.0 |
| 表皮および皮膚異常 | 8 | (8.8) | 11 | 8.8 | 17 | (9.5) | 19 | 7.7 | 5 | (5.6) | 6 | 4.8 |
| 湿疹 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| そう痒症 | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|------|-------------|--------|----|------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 皮膚炎 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| うつ滞性皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 異汗性湿疹 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 紅斑 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 接触皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 発疹 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| そう痒性皮疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 黄色板腫 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 皮膚乾燥 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚疼痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 薬疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚付属器状態 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 7 | (3.9) | 7 | 2.8 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 円形脱毛症 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 脱毛症 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| ざ瘡 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 汗疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 嵌入爪 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 角化および皮膚異栄養性障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 過角化 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 乾皮症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血管浮腫および蕁麻疹 | 2 | (2.2) | 3 | 2.4 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 蕁麻疹 | 2 | (2.2) | 3 | 2.4 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 | (11.0) | 13 | 10.4 | 22 | (12.3) | 25 | 10.1 | 10 | (11.2) | 16 | 12.8 |
| 気道徴候および症状 | 6 | (6.6) | 7 | 5.6 | 15 | (8.4) | 17 | 6.9 | 9 | (10.1) | 13 | 10.4 |
| 上気道の炎症 | 5 | (5.5) | 6 | 4.8 | 11 | (6.1) | 13 | 5.3 | 9 | (10.1) | 13 | 10.4 |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| しゃっくり | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 鼻漏 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 上気道障害 (感染を除く) | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 6 | (3.4) | 6 | 2.4 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 5 | (2.8) | 5 | 2.0 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 鼻出血 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血管運動性鼻炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 気管支障害 (新生物を除く) | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 喘息 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 咳喘息 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 呼吸器系障害NEC | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 呼吸困難 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 咳嗽 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (5.5) | 5 | 4.0 | 20 | (11.2) | 21 | 8.5 | 7 | (7.9) | 10 | 8.0 |
| 食欲および総合的栄養摂取障害 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 12 | (6.7) | 12 | 4.9 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 12 | (6.7) | 12 | 4.9 | 0 | | | |
| プリンおよびピリミジン代謝障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 4 | (4.5) | 5 | 4.0 |
| 高尿酸血症 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 3 | (3.4) | 3 | 2.4 |
| 痛風 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 糖代謝障害 (糖尿病を含む) | 0 | | | | 2 | (1.1) | 3 | 1.2 | 3 | (3.4) | 4 | 3.2 |
| 2型糖尿病 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 糖尿病 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 耐糖能障害 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 脂質代謝障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 脂質異常症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 代謝障害NEC | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 高クレアチニン血症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 電解質および水分バランス異常 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 脱水 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼障害 | 5 | (5.5) | 6 | 4.8 | 15 | (8.4) | 16 | 6.5 | 5 | (5.6) | 6 | 4.8 |
| 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 2 | (2.2) | 3 | 2.4 | 5 | (2.8) | 5 | 2.0 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 糖尿病網膜症 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg N (%) E R | Sema 2.4 mg N (%) E R | Placebo N (%) E R |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| 網膜出血 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 網膜滲出物 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 網膜症 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 0 | 3 (1.7) | 3 1.2 |
| 白内障 | 0 | 3 (1.7) | 3 1.2 |
| 視覚障害 | 0 | 3 (1.7) | 3 1.2 |
| 視神経障害 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 視力低下 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 弱視 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 眼部感染、刺激症状および炎症 | 1 (1.1) | 2 (1.1) | 2 0.8 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 眼充血 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 眼部構造変化、沈着および変性NEC | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 網膜裂孔 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 黄斑線維症 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 裂孔原性網膜剥離 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 眼部出血および血管障害NEC | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 視神経乳頭出血 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 結膜出血 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 緑内障および高眼圧症 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 緑内障 | 0 | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 開放隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 臨床検査 | 13 (14.3) | 15 (8.4) | 19 7.7 |
| 酵素検査NEC | 4 (4.4) | 5 (2.8) | 6 2.4 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (4.4) | 5 (2.8) | 6 2.4 |
| 消化管検査 | 5 (5.5) | 4 (2.2) | 5 2.0 |
| リパーゼ増加 | 3 (3.3) | 4 (2.2) | 4 1.6 |
| アミラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 0.4 |
| 便潜血陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 心血管系検査 (酵素検査を除く) | 2 (2.2) | 3 (1.7) | 3 1.2 |
| 血圧低下 | 0 | 3 (1.7) | 3 1.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|------|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 心電図QRS群延長 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心電図QT延長 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝胆道系検査 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 4 | (4.5) | 4 | 3.2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肝機能検査値上昇 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 血液学的検査 (血液型検査を含む) | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ヘモグロビン減少 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| リンパ球数減少 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 白血球数増加 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体重減少 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内分泌検査 (性ホルモン検査を含む) | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 脂質検査 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 水分、電解質および無機質検査 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 血中カリウム増加 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 代謝、栄養学のおよび血液ガス検査 | 0 | | | | 0 | | | | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 血中尿酸増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 蛋白および化学的検査NEC | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (3.3) | 5 | 4.0 | 13 | (7.3) | 31 | 12.5 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 全身障害NEC | 2 | (2.2) | 4 | 3.2 | 8 | (4.5) | 14 | 5.7 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 倦怠感 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 5 | (2.8) | 8 | 3.2 | 0 | | | |
| 異常感 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 口渇 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 疲労 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|----|-----|---------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 末梢性浮腫 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 空腹 宿酔 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 投与部位反応 | 1 (1.1) | | 3 | 2.4 | 0 | | | | 0 | | | |
| 注射部位紅斑 | 0 | | | | 4 (2.2) | | 15 | 6.1 | 0 | | | |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 13 | 5.3 | 0 | | | |
| 注射部位不快感 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体温異常 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 発熱 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 血管障害 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 10 (5.6) | | 10 | 4.0 | 4 (4.5) | | 4 | 3.2 |
| 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 0 | | | | 4 (2.2) | | 4 | 1.6 | 0 | | | |
| 起立性低血圧 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 低血圧 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 高血圧性血管障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 4 (2.2) | | 4 | 1.6 | 3 (3.4) | | 3 | 2.4 |
| 高血圧 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 4 (2.2) | | 4 | 1.6 | 3 (3.4) | | 3 | 2.4 |
| 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 動脈硬化症 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 塞栓症および血栓症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 7 (3.9) | | 8 | 3.2 | 0 | | | |
| 月経周期および子宮出血障害 | 0 | | | | 3 (1.7) | | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 月経困難症 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 不規則月経 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 前立腺障害 (感染および炎症を除く) | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 男性生殖器系感染および炎症 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 前立腺炎 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 乳房異常 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 乳房石灰化 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|---------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 閉経関連症状 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 閉経期症状 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 子宮、骨盤および広間膜障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 子宮出血 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 5 (2.8) | | 5 | 2.0 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 胆嚢障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 3 (1.7) | | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 胆石症 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 胆嚢ポリープ | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 過形成性胆嚢症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝および肝胆道系障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 肝機能異常 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 肝嚢胞 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アルコール性肝疾患 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 脂肪肝 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 精神障害 | 3 (3.3) | | 3 | 2.4 | 5 (2.8) | | 5 | 2.0 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 睡眠障害 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 3 (1.7) | | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 不眠症 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 3 (1.7) | | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 気分障害 NEC | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 情動障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 気力低下 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 抑うつ性気分障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| うつ病 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 適応障害 (亜型を含む) | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 適応障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 4 (4.4) | | 4 | 3.2 | 4 (2.2) | | 4 | 1.6 | 5 (5.6) | | 7 | 5.6 |
| 尿石症 | 3 (3.3) | | 3 | 2.4 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 3 (3.4) | | 5 | 4.0 |
| 尿管結石症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 2 (2.2) | | 4 | 3.2 |
| 尿路結石 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 腎障害 (腎症を除く) | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|---------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 腎嚢胞 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 尿路系徴候および症状 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 高尿酸尿症 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 糖尿病性腎症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 耳および迷路障害 | 3 (3.3) | | 3 | 2.4 | 3 (1.7) | | 3 | 1.2 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 聴覚障害 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 感音性難聴 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 難聴 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内耳および第8脳神経障害 | 3 (3.3) | | 3 | 2.4 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 回転性めまい | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 耳鳴 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 3 (1.7) | | 3 | 1.2 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 |
| 不整脈 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 |
| 心室性期外収縮 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頻脈 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心房細動 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 不整脈 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 冠動脈障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心障害、徴候および症状NEC | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 動悸 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| リンパ節炎 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|----------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | | | | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 先天性消化管障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| メッケル憩室炎 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 先天性皮膚および皮下組織異常 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| あざ | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 2 (1.1) | | 2 | 0.8 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 消化器の良性新生物 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 膵管内乳頭粘液性腫瘍 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性女性生殖器系新生物 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 悪性および詳細不明の肝胆道系新生物 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 胆管腺癌 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| 悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 肺の悪性新生物 | 0 | | | | 0 | | 0 | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 外科および内科処置 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管治療手技 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 大腸ポリープ切除 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 内分泌障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 甲状腺障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 免疫系障害 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| アレルギー性疾患 | 2 (2.2) | | 2 | 1.6 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 季節性アレルギー | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 食物アレルギー | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----|------|-------------|--------|-----|-------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 91 | | | | 179 | | | | 89 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 125.0 | | | | 247.1 | | | | 124.8 | | | |
| Events | 61 | (67.0) | 121 | 96.8 | 95 | (53.1) | 295 | 119.4 | 18 | (20.2) | 27 | 21.6 |
| 胃腸障害 | 55 | (60.4) | 94 | 75.2 | 85 | (47.5) | 206 | 83.4 | 13 | (14.6) | 17 | 13.6 |
| 便秘 | 17 | (18.7) | 19 | 15.2 | 47 | (26.3) | 52 | 21.0 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 悪心 | 13 | (14.3) | 14 | 11.2 | 25 | (14.0) | 46 | 18.6 | 4 | (4.5) | 4 | 3.2 |
| 下痢 | 16 | (17.6) | 18 | 14.4 | 20 | (11.2) | 32 | 12.9 | 5 | (5.6) | 5 | 4.0 |
| 腹部不快感 | 9 | (9.9) | 10 | 8.0 | 11 | (6.1) | 15 | 6.1 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 嘔吐 | 7 | (7.7) | 7 | 5.6 | 11 | (6.1) | 19 | 7.7 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 上腹部痛 | 2 | (2.2) | 4 | 3.2 | 6 | (3.4) | 7 | 2.8 | 0 | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 5 | (2.8) | 5 | 2.0 | 0 | | | |
| 胃腸障害 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 4 | (2.2) | 6 | 2.4 | 0 | | | |
| 胃障害 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 腹痛 | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 腹部膨満 | 5 | (5.5) | 5 | 4.0 | 3 | (1.7) | 4 | 1.6 | 2 | (2.2) | 3 | 2.4 |
| 胃炎 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 消化不良 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| おくび | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| びらん性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 胃ポリープ | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 鼓腸 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 口内炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 硬便 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 消化管運動障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腹部圧痛 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 下腹部痛 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 | 0 | | | | 0 | | | |
| 過敏性腸症候群 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|------|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 耳下腺腫大 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心窩部不快感 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腸炎 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 軟便 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 裂肛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 14 | (7.8) | 15 | 6.1 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 12 | (6.7) | 12 | 4.9 | 0 | | | |
| 2型糖尿病 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 糖尿病 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 10 | (5.6) | 28 | 11.3 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 倦怠感 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 5 | (2.8) | 8 | 3.2 | 0 | | | |
| 異常感 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 注射部位紅斑 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 13 | 5.3 | 0 | | | |
| 口渇 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 注射部位皮膚炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 注射部位不快感 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 発熱 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 疲労 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 空腹 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 神経系障害 | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 9 | (5.0) | 9 | 3.6 | 0 | | | |
| 浮動性めまい | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| ラクナ梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経学的症状 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頭痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 味覚障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 嗅覚錯誤 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 臨床検査 | 5 | (5.5) | 5 | 4.0 | 8 | (4.5) | 11 | 4.5 | 3 | (3.4) | 3 | 2.4 |
| リパーゼ増加 | 3 | (3.3) | 3 | 2.4 | 4 | (2.2) | 4 | 1.6 | 0 | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アミラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| ヘモグロビン減少 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血圧低下 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体重減少 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 便潜血陽性 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (3.3) | 5 | 4.0 | 6 | (3.4) | 6 | 2.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 脱毛症 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| そう痒症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 紅斑 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 湿疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 発疹 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 皮膚疼痛 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 蕁麻疹 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 胃腸炎 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |
| 胆石症 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 肝機能異常 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 過形成性胆嚢症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 血管障害 | 0 | | | | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 低血圧 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 起立性低血圧 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 精神障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 3 | (1.7) | 3 | 1.2 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| うつ病 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 情動障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 不眠症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 気力低下 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 適応障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 筋骨格不快感 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 筋痙縮 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心臓障害 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 頻脈 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心房細動 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 眼障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 2 | 1.6 |
| 網膜滲出物 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 黄斑線維症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 糖尿病網膜症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 白内障 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| しゃっくり | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 糖尿病性腎症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 尿路結石 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|---------|-----|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 内分泌障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 回転性めまい | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 製品適用過誤 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

mn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:51 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

3: Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 91 | | | | 179 | | | | 89 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 125.0 | | | | 247.1 | | | | 124.8 | | | |
| Events | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 3 | (1.7) | 4 | 1.6 | 4 | (4.5) | 4 | 3.2 |
| 胃腸障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 心臓障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 硬膜下血腫 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 胆管腺癌 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肺の悪性新生物 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

4: Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 91 | | | | 179 | | | | 89 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 125.0 | | | | 247.1 | | | | 124.8 | | | |
| Events | 4 | (4.4) | 4 | 3.2 | 9 | (5.0) | 11 | 4.5 | 7 | (7.9) | 7 | 5.6 |
| 胃腸障害 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 大腸ポリープ | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 急性腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 伝染性単核症 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 胆石症 | 0 | | | | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 |
| 腱断裂 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 硬膜下血腫 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 橈骨骨折 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 心臓障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 心房細動 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 神経系障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 手根管症候群 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 浮動性めまい | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:54 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----|---|-----|-------------|-----|---|-----|---------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| メッケル憩室炎 | 0 | | | | 1 (0.6) | | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 眼障害 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 裂孔原性網膜剥離 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| リンパ節炎 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |
| 胆管腺癌 | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 肺の悪性新生物 | 0 | | | | 0 | | | | 1 (1.1) | | 1 | 0.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:54 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

5: Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 6 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 1.7 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 91 | | | | 179 | | | | 89 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 125.0 | | | | 247.1 | | | | 124.8 | | | |
| Events | 2 | (2.2) | 2 | 1.6 | 5 | (2.8) | 9 | 3.6 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 胃腸障害 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 4 | (2.2) | 5 | 2.0 | 0 | | | |
| 悪心 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 2 | (1.1) | 2 | 0.8 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 便秘 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 嘔吐 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 神経系障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 頭痛 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 感覚消失 | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 尿管結石症 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 臨床検査 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 体重減少 | 0 | | | | 1 | (0.6) | 1 | 0.4 | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |
| 胆管腺癌 | 1 | (1.1) | 1 | 0.8 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 23.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:26:55 - taesummary.sas/taesumdiscot.txt

2.7.6.11 NN9536-4373

2.7.6.11.1 臨床試験概要

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com | |
| 製剤： 皮下注射用セマグルチド 2.4 mg | |
| 有効成分： セマグルチド、NNC0113-0217 | |
| 試験 ID： NN9536-4373 | |
| clinicaltrials.gov identifier: NCT03548935 Paediatric status: EMEA-001441-PIP03-17-M01 | UTN – U1111-1200-8053 IND number – IND 126,360 EudraCT number – 2017-003436-36 Japanese registration number – JapicCTI-183991 |
| 治験の標題： 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 過体重者又は肥満者におけるセマグルチドの効果の程度を検討する調査研究（STEP 1） | |
| 治験責任医師名： 本試験では 129 の治験実施医療機関に各 1 名の治験責任医師を指名した。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に任命された。 <ul style="list-style-type: none"> ● [REDACTED] ● [REDACTED] | |
| 治験実施施設： 本試験は以下の 16 カ国の 129 施設で実施された（スクリーニング実施施設数／被験者の無作為割り付け実施施設数）： アルゼンチン（5/5）、ベルギー（5/5）、ブルガリア（5/5）、カナダ（7/7）、デンマーク（1/1）、フィンランド（2/2）、フランス（7/7）、ドイツ（13/13）、インド（13/13）、日本（5/5）、メキシコ（3/3）、ポーランド（4/4）、ロシア連邦（8/8）、台湾（1/1）、英国（10/10）、米国（40/40） | |
| 公表文献（引用文献）： Kushner et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: Key elements of the STEP trials 1 to 5. Obesity (Silver Spring). 2020;28(6):1050-61. | |
| 治験期間： 開始日：2018 年 6 月 4 日 終了日（主要）：2020 年 3 月 30 日 終了日（国際）：2020 年 4 月 19 日 | 開発のフェーズ： 第 3a 相 |
| Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 5 月 11 日時点（抗セマグルチド抗体に関するデータ及び薬物動態データを除く全データ）及び 2020 年 7 月 1 日時点（抗セマグルチド抗体に関するデータ及び薬物動態データ）の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。 | |
| 報告書作成日： 2020 年 8 月 17 日 | |
| 本試験の科学的背景及び根拠： 本試験は、体重管理を目的としたセマグルチド 2.4 mg の第 3a 相開発プログラムの一部として実施され、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 回皮下投与による体重減少の可能性及び安全性をプラセボと比較するこ | |

とを目的とした。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から同意を取得した。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

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。

副次的目的：

以下の項目について、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 回皮下投与の効果をプラセボと比較する：

- 心血管系リスクファクター
- 臨床的アウトカム評価 (COA)
- 糖代謝
- 体重に関連するその他のファクター
- 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 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

Estimand

事前に規定した 2 つの estimand (治療方針 estimand 及び仮想 estimand) について、有効性に関連するエンドポイントを評価する。これらの estimand は、セマグルチド 2.4 mg の皮下投与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。

主要 estimand (治療方針 estimand)

主要 estimand 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する。

副次的 estimand (仮想 estimand)

副次的 estimand 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 (体重管理薬又は減量外科手術) 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と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する。

治験方法：

本試験は、多施設共同、国際共同試験であり、68 週間の主要期間 (無作為割り付け、二重盲検、2 群、プラセボ対照) 及び治験薬の投与を行わない 52 週間の延長期間で構成された。本報告書では主要期間について記載し、延長期間に移行した被験者の試験期間全体の結果については別途報告書を作成する。主要期間では、過体重又は肥満被験者 1,950 例を、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週 1 回皮下投与のセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボのいずれかに 2 : 1 の比率で無作為に割り付け、盲検下で治験薬を投与することとした。胃腸障害のリスクを軽減するため、本試験の最初に 16 週間の用量漸増期間を設け、維持用量である 2.4 mg (週 1 回) に到達するまで用量を漸増した。用量漸増期間に続く 52 週間 (投与開始から 68 週後の投与終了まで)、維持用量である 2.4 mg の週 1 回投与を継続した。抗体測定が治験薬のウォッシュアウト後に実施されるよう、セマグルチドの半減期の長さを考慮して、安全性評価のための事後調査来院 (治験終了) は投与終了の 7 週後に設定した。

計画及び解析された被験者数：

計 1,950 例が無作為割り付けされるように計画された。2,303 例がスクリーニングを受け、1,961 例が無作為割り付けされ、投与を受けた。被験者の 94.3% が試験を完了した (表 1)。

表 1 被験者の内訳—すべての被験者

| | Sema 2.4 mg | | Placebo | | Total | |
|------------------------------------------------|-------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Screened | | | | | 2303 | |
| Screening failures | | | | | 305 | |
| Withdrawn before randomisation | | | | | 37 | |
| Randomised | 1306 | (100) | 655 | (100) | 1961 | (100) |
| Randomised in violation of incl., excl. and/or | 17 | (1.3) | 9 | (1.4) | 26 | (1.3) |

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| randomisation criteria | | | |
| Exposed | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| Analysis sets | | | |
| Full analysis set | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| Safety analysis set | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| Treatment completion | | | |
| On-treatment at week 68 (treatment completers) | 1083 (82.9) | 508 (77.6) | 1591 (81.1) |
| After at least one temporary interruption | 119 (9.1) | 58 (8.9) | 177 (9.0) |
| Attended end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product | 1080 (82.7) | 506 (77.3) | 1586 (80.9) |
| Trial product permanently discontinued | 223 (17.1) | 147 (22.4) | 370 (18.9) |
| Primary reason for permanent discontinuation of trial product | | | |
| Adverse event | 91 (7.0) | 21 (3.2) | 112 (5.7) |
| Protocol violation | 3 (0.2) | 5 (0.8) | 8 (0.4) |
| Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria | 2 (0.2) | 2 (0.3) | 4 (0.2) |
| Intention of becoming pregnant | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| Other | 1 (<0.1) | 2 (0.3) | 3 (0.2) |
| Pregnancy | 7 (0.5) | 3 (0.5) | 10 (0.5) |
| Lack of efficacy | 1 (<0.1) | 16 (2.4) | 17 (0.9) |
| At the discretion of the investigator | 4 (0.3) | 1 (0.2) | 5 (0.3) |
| Safety concern as judged by the investigator | 15 (1.1) | 0 | 15 (0.8) |
| Withdrawal of consent | 9 (0.7) | 10 (1.5) | 19 (1.0) |
| Lost to follow-up | 26 (2.0) | 25 (3.8) | 51 (2.6) |
| Other | 67 (5.1) | 66 (10.1) | 133 (6.8) |
| Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product | 161 (12.3) | 95 (14.5) | 256 (13.1) |
| Trial completion | | | |
| Attended end-of-trial visit (trial completers) | 1240 (94.9) | 609 (93.0) | 1849 (94.3) |
| Attended end-of-trial visit and end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product | 1072 (82.1) | 506 (77.3) | 1578 (80.5) |
| Withdrawn from trial | 66 (5.1) | 46 (7.0) | 112 (5.7) |
| Primary reason for trial withdrawal | | | |
| Withdrawal by subject | 26 (2.0) | 17 (2.6) | 43 (2.2) |
| Lost to follow-up | 39 (3.0) | 28 (4.3) | 67 (3.4) |
| Death | 1 (<0.1) | 1 (0.2) | 2 (0.1) |
| Withdrawn from trial before week 68 | 43 (3.3) | 35 (5.3) | 78 (4.0) |
| Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product | 3 (0.2) | 4 (0.6) | 7 (0.4) |

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.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 性別不問、年齢：同意取得時点で18歳以上
- 体容量指数 (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
- 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1回以上有する被験者 (被験者自身の報告に基づく)

主な除外基準：

- スクリーニング時のグリコヘモグロビン (HbA1c) が 6.5% (48 mmol/mol) 以上 (中央測定機関の結果に基づく) の被験者

- 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）

無作為割り付け基準：

- すべての選択基準に該当し、なおかついかなる除外基準にも該当しない被験者のうち、以下の無作為割り付け基準すべてに該当する被験者のみを本試験の無作為割り付け適格例とする。
- 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 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 C-SSRS の 4 型又は 5 型に相当する自殺念慮のない被験者

すべての無作為割り付け基準を満たしていない被験者はスクリーニング不適格例とみなす。

二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA) による評価を実施する治験実施医療機関にのみ適用される無作為割り付け基準

DEXA サブグループの適格基準として、以下の無作為割り付け基準を適用した。

- DEXA サブ試験の無作為割り付け前に、画像検査機関がベースラインの DEXA スキャンの品質を評価し、その品質を許容可能と判断している。
- スクリーニング時の BMI が 40.0 kg/m² 以下の被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド（製品コード：NNC0113-0217）は、セマグルチド 1.0 mg/mL 又は 3.0 mg/mL（用量に応じて選択）が充填された PDS290 ペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤として提供された。セマグルチドの用量は、無作為割り付け後 16 週間かけて漸増することとした。16 週後に維持用量である 2.4 mg 週 1 回に到達するまで、4 週ごとに 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg/週へと漸増した。維持用量 2.4 mg に忍容性のない被験者は、1 段階低い用量である 1.7 mg 週 1 回投与を継続することができた。セマグルチドのロット番号及び有効期限は以下のとおりであった：

1.0 mg/mL（0.25 mg 及び 0.5 mg 週 1 回投与に使用）：HP50620（2020 年 4 月 18 日）

3.0 mg/mL（1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与に使用）：HP50623（2020 年 9 月 13 日）、HP53043（2020 年 10 月 5 日）

投与期間：

68 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは、PDS290 ペン型注入器（3 mL）に充填された状態で提供された。セマグルチドプラセボの用量漸増は、セマグルチドと同様に実施した。セマグルチドプラセボ（0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与に使用）のロット番号及び有効期限は、HP50657（2020 年 10 月 30 日）、HP51152（2020 年 10 月 30 日）、HP53677（2021 年 6 月 6 日）であった。

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント

- ベースライン（0 週）から 68 週までの体重変化率（%）
- 68 週にベースライン（0 週）から 5%以上の体重減少を達成した被験者（はい/いいえ）

検証的セカンダリーエンドポイント

- 68 週に以下を達成した被験者（はい/いいえ）：
 - 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
- ウエスト周囲長、収縮期血圧、身体機能のスコア [Short Form-36 (SF-36) により評価] 及び Physical function domain score（5 項目） [Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQoL-Lite-CT) により評価] のベースライン（0 週）から 68 週までの変化

有効性の補足的セカンダリーエンドポイント：体重（kg）、BMI、HbA1c、空腹時血糖値、空腹時血清中インスリン、拡張期血圧、脂質、C 反応性タンパク（CRP）、プラスミノゲン活性化因子抑制物質-1（PAI-1）活性、可溶性レプチン受容体、レプチン、SF-36 スコア、IWQoL-Lite-CT スコア、及び身体組成（DEXA による評価：DEXA サブグループを対象）のベースライン（0 週）から 68 週までの変化、なら

びに身体機能のスコア (SF-36) のレスポonder基準、及び physical function domain score (5 項目) (IWQoL-Lite-CT) のレスポonder基準を 68 週に達成した被験者

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：ベースライン (0 週) から 75 週までの治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現件数及び重篤な有害事象の発現件数、脈拍数、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンのベースライン (0 週) から 68 週までの変化

統計手法：

検出力算出の概要

本試験の被験者数及びそれによる検出力は、主に安全性を評価できるように定義した。プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに関するセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性検定では、順序を固定した検定手順を用いた。この検定手順では、有意水準をすべて 5%とし、事前規定した階層順序を用い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んだ。無作為割り付けされた被験者の 20%が治験薬投与を早期中止し、これらの被験者の 60%が 68 週の評価のための来院を行うと仮定すると、計画された被験者数 1,950 例 (週 1 回のセマグルチド 2.4 mg 群の 1,300 例、プラセボ群の 650 例) では、階層的検定手順の 8 つのエンドポイントの全体での検出力 (各エンドポイントの検出力の積) は 99% 超であった。被験者数は主に安全性により算出されており、全体的に検出力が高いことから仮定の追加シナリオの検討は行わなかった。

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した：

- 最大の解析対象集団には、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。
- 安全性解析対象集団には、無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも 1 回受けた被験者を含めた。
- DEXA 解析対象集団には、最大の解析対象集団のうち、ベースライン時に DEXA スキャンを受け、なおかつ画像検査機関により DEXA スキャンの品質が許容可能と判断されたサブ集団に含まれるすべての被験者を含めた。

最大の解析対象集団又は安全性解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

観察期間

有効性及び安全性の評価のため、2 つの観察期間を定義した：

- **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とった日までの連続した期間と定義。In-trial 観察期間は以下の評価に使用した。
 - 有効性 – 観測値及び治療方針 estimand
 - 安全性 – 死亡及び診断までの期間が長い可能性のある事象
- **On-treatment 観察期間：**治験薬の初回投与から最終投与までの期間に 2 又は 7 週間の事後調査期間を加えた期間から、治験薬投与の一時的中断期間 (連続して 2 回又は 7 回を超える回数 of 投与が行われなかった期間と定義) を除外した期間と定義。
 - **On-treatment 観察期間 (+2 週間)** は以下の評価に使用した。
 - 有効性 – 観測値及び仮想 estimand
 - 安全性 – 心電図、臨床検査、身体所見及び脈拍数
 - **On-treatment 観察期間 (+7 週間)** は以下の評価に使用した。
 - 安全性 – 有害事象及びイベント判定委員会により判定されたイベント

エンドポイント及び統計解析

検証的エンドポイント

プライマリーエンドポイント

主要 estimand を検討する解析では、体重の変化率 (%) を、割り付けられた治療を固定効果、ベースラインの体重 (kg) を共変量とする線形回帰 (共分散分析) で解析した。5%レスポonder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、ベースラインの体重 (kg) を共変量とするロジスティック回帰とした。セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性検定は、これら 2 つの解析モデルに基づき実施した。68 週の利用可能なすべてのデータを用いて、68 週の欠測値を補完し、補完した値に基づ

きエンドポイントを算出した。プライマリーエンドポイントの主要 **estimand** を検討する際には、多重補完法 (McEvoy により報告された手法) を使用した。また、感度分析では、体重の測定値のない期間中の体重増加の仮定が、セマグルチド 2.4 mg とプラセボの間の対比の推定値にどのように影響するのかを検討した [jump to reference 多重補完、Sacks による単一補完、tipping-point 多重補完解析又は繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を使用]。5%レスポnderの解析では、感度分析として、68 週の測定が欠測であった被験者をノンレスポnderとして扱ったロジスティック回帰も実施した。

体重の変化率 (%) に対する副次的 **estimand** は、有効性に対する MMRM を用いて評価した。有効性に対する MMRM では、体重の変化率 (%) について、主要解析と同じ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て解析した。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。5%レスポnderに対する副次的 **estimand** は、体重を応答変数としてモデルに用いたことを除き、有効性に対する MMRM と同じモデルを用いて評価した。68 週の体重が欠測であった被験者については、それぞれの被験者の体重を MMRM から予測し、その値を用いて 5%レスポnderであるかどうか分類を行った。この分類を、割り付けられた治療を固定効果とし、ベースラインの体重 (kg) を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

検証的セカンダリーエンドポイント

主要 **estimand** を検討する解析では、すべての検証的セカンダリーエンドポイントについて、体重を対象のエンドポイントに置き換えた上で、プライマリーエンドポイントに用いた補完法と同じ手法を用いた。連続変数エンドポイントの統計モデルは、プライマリーエンドポイントである体重変化率 (%) と同様の固定効果及び共変量を含む共分散分析としたが、ベースラインの体重を、対象のエンドポイントのベースライン値に置き換えた。体重のレスポnderに関するエンドポイントの統計モデルは、プライマリーエンドポイントである 5%レスポnderのモデルと同様の固定効果及び共変量を含むロジスティック回帰とした。主要目的に関連する検証的セカンダリーエンドポイントに関する副次的 **estimand** の検討では、プライマリーエンドポイントの項に記述した有効性に対する MMRM と同じモデルを用いて解析した。

統計的検定方法及び仮説：

治療方針 **estimand** に対する検証的エンドポイントの評価では、階層的な検定手順を用いることにより、主要解析の多重性を制御した。

補足的セカンダリーエンドポイント

全般に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 **estimand** について解析した。連続変数及びレスポnderに関するエンドポイントは、それぞれプライマリーエンドポイントである体重の変化率 (%) 及び 5%レスポnderと同様の方法で解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントである脈拍数について、有効性の解析で用いた MMRM を用いて解析した。TEAE、重篤な有害事象、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンはすべて、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

すべての無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった (表 2)。

表 2 被験者背景及びベースライン特性

| | Sema 2.4 mg | | Placebo | | Total | |
|----------------------|-------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Number of subjects | 1306 | | 655 | | 1961 | |
| Age (years) | | | | | | |
| N | 1306 | (100) | 655 | (100) | 1961 | (100) |
| 18-<65 | 1198 | (91.7) | 607 | (92.7) | 1805 | (92.0) |
| 65-<75 | 99 | (7.6) | 46 | (7.0) | 145 | (7.4) |
| 75-<85 | 8 | (0.6) | 2 | (0.3) | 10 | (0.5) |
| >=85 | 1 | (<0.1) | 0 | | 1 | (<0.1) |
| Sex | | | | | | |
| N | 1306 | (100) | 655 | (100) | 1961 | (100) |
| Female | 955 | (73.1) | 498 | (76.0) | 1453 | (74.1) |
| Male | 351 | (26.9) | 157 | (24.0) | 508 | (25.9) |
| Country of residence | | | | | | |
| N | 1306 | (100) | 655 | (100) | 1961 | (100) |
| Argentina | 39 | (3.0) | 26 | (4.0) | 65 | (3.3) |
| Belgium | 39 | (3.0) | 21 | (3.2) | 60 | (3.1) |

| | | | |
|-------------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| Bulgaria | 32 (2.5) | 13 (2.0) | 45 (2.3) |
| Canada | 39 (3.0) | 24 (3.7) | 63 (3.2) |
| Germany | 70 (5.4) | 30 (4.6) | 100 (5.1) |
| Denmark | 34 (2.6) | 16 (2.4) | 50 (2.5) |
| Finland | 38 (2.9) | 22 (3.4) | 60 (3.1) |
| France | 38 (2.9) | 17 (2.6) | 55 (2.8) |
| United Kingdom | 135 (10.3) | 83 (12.7) | 218 (11.1) |
| India | 82 (6.3) | 35 (5.3) | 117 (6.0) |
| Japan | 67 (5.1) | 33 (5.0) | 100 (5.1) |
| Mexico | 47 (3.6) | 23 (3.5) | 70 (3.6) |
| Poland | 42 (3.2) | 18 (2.7) | 60 (3.1) |
| Russian Federation | 73 (5.6) | 27 (4.1) | 100 (5.1) |
| Taiwan | 26 (2.0) | 9 (1.4) | 35 (1.8) |
| United States | 505 (38.7) | 258 (39.4) | 763 (38.9) |
| Ethnic origin | | | |
| N | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| Not Hispanic or Latino | 1118 (85.6) | 551 (84.1) | 1669 (85.1) |
| Hispanic or Latino | 150 (11.5) | 86 (13.1) | 236 (12.0) |
| Not Applicable | 38 (2.9) | 17 (2.6) | 55 (2.8) |
| Unknown | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| Race | | | |
| N | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| White | 973 (74.5) | 499 (76.2) | 1472 (75.1) |
| Asian | 181 (13.9) | 80 (12.2) | 261 (13.3) |
| Black or African American | 72 (5.5) | 39 (6.0) | 111 (5.7) |
| Not Applicable | 38 (2.9) | 17 (2.6) | 55 (2.8) |
| Other | 25 (1.9) | 8 (1.2) | 33 (1.7) |
| American Indian or Alaska Native | 17 (1.3) | 10 (1.5) | 27 (1.4) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.1) |
| BMI (kg/m ²) | | | |
| N | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| <30 | 81 (6.2) | 36 (5.5) | 117 (6.0) |
| 30-<35 | 436 (33.4) | 207 (31.6) | 643 (32.8) |
| 35-<40 | 406 (31.1) | 208 (31.8) | 614 (31.3) |
| >=40 | 383 (29.3) | 204 (31.1) | 587 (29.9) |
| Smoking habits | | | |
| N | 1306 (100) | 655 (100) | 1961 (100) |
| Never smoked | 828 (63.4) | 409 (62.4) | 1237 (63.1) |
| Previous smoker | 318 (24.3) | 178 (27.2) | 496 (25.3) |
| Current smoker | 160 (12.3) | 68 (10.4) | 228 (11.6) |

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, 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.

有効性の結果：

本試験では、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 回投与のプラセボと比較した治療効果を評価した。治療方針 estimand (intention-to-treat の原則) は主要 estimand であり、試験薬の投与を早期に中止したかどうかに関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者における他の抗肥満治療の開始の効果を含むセマグルチド 2.4 mg の治療効果 (プラセボとの比較) を反映している。仮想 estimand (on-treatment の原則) は、他の抗肥満治療の影響を排除した上で、試験薬の投与を受け続けた場合の治療効果を反映している。検証的な評価は治療方針 estimand に基づいた。

以下に示す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 (ベースラインから 68 週まで) について、事前規定した順序を固定した階層的検定手順により、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：

1. 体重の変化率 (%)
2. 5%以上の体重減少の達成
3. 10%以上の体重減少の達成
4. 15%以上の体重減少の達成
5. ウエスト周囲長の変化
6. 収縮期血圧の変化
7. 身体機能のスコア (SF-36) の変化
8. IWQOL-Lite-CT の physical function score の変化

結果を、関連するエンドポイントとともに以下に示す。

体重

体重に関連するエンドポイントの結果を表3に示し、結論を以下に要約する。

68週の体重変化率(%)及び5%以上の体重減少の達成 - 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の割合に関して、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。
- 事前に規定した感度分析により、結論が裏付けられた。

体重に関連するその他の有効性エンドポイント - 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント

ベースラインから68週までの体重に関連する有効性のセカンダリーエンドポイントの結果も、プラセボと比較してセマグルチド2.4 mgで良好であった。

- 事前に規定したカテゴリー(10%以上及び15%以上の体重減少)を達成した被験者の割合について、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。
- ウエスト周囲長(平均)の減少について、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。
- 体重(平均、kg)の減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群で大きかった。
- BMI(平均)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。
- 体重の変化と一致して、体重調節のバイオマーカーであるレプチン及び可溶性レプチン受容体は、プラセボ群と比較してセマグルチド2.4 mg群で予想されたとおりの変化を示した。

表3 体重に関連するエンドポイントの結果—最大の解析対象集団

| | Sema 2.4 mg | Placebo | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------|
| Number of subjects | 1306 | 655 | |
| Baseline body weight (kg) - mean (SD) [1] | 105.4 (22.1) | 105.2 (21.5) | |
| BODY WEIGHT (%) - PRIMARY ENDPOINT | | | |
| Treatment policy estimand [2] | | | |
| Change from baseline (%) to week 68 | -14.85 | -2.41 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -12.44 [-13.37;-11.51] | <0.0001 |
| Hypothetical estimand [2] | | | |
| Change from baseline (%) to week 68 | -16.86 | -2.44 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -14.42 [-15.29;-13.55] | <0.0001 |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥5% - PRIMARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 86.4 | 31.5 | |
| Treatment policy estimand [2] | | | |
| Odds at week 68 | 5.03 | 0.45 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value | | 11.22 [8.88;14.19] | <0.0001 |
| Proportion of subjects (%) [1] | 92.4 | 33.1 | |
| Hypothetical estimand [2] | | | |
| Odds at week 68 | 14.43 | 0.39 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value | | 37.03 [28.02;48.95] | <0.0001 |
| SECONDARY ENDPOINTS - TREATMENT POLICY ESTIMAND | | | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥10% - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 69.1 | 12.0 | |
| Odds at week 68 [2] | 1.95 | 0.13 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value | | 14.68 [11.08;19.44] | <0.0001 |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥15% - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 50.5 | 4.9 | |
| Odds at week 68 [2] | 0.92 | 0.05 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value | | 19.26 [12.89;28.76] | <0.0001 |
| WAIST CIRCUMFERENCE - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline (cm) - mean [SD] [1] | 114.6 (14.8) | 114.8 (14.4) | |
| Change from baseline to week 68 (cm) [2] | -13.54 | -4.13 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (cm), [95% CI], p-value | | -9.42 [-10.30;-8.53] | <0.0001 |
| Body weight (kg) - supportive secondary endpoint | | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------|
| Baseline (kg) - mean [SD] [1] | 105.4 (22.1) | 105.2 (21.5) | |
| Change from baseline to week 68 (kg) [2] | -15.33 | -2.61 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (kg), [95% CI], p-value | | -12.71 [-13.68;-11.74] | <0.0001 |
| BMI (mg/m2) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (kg/m2) - mean [SD] [1] | 37.8 (6.7) | 38.0 (6.5) | |
| Change from baseline to week 68 (kg/m2) [2] | -5.54 | -0.92 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (kg/m2), [95% CI], p-value | | -4.61 [-4.96;-4.27] | <0.0001 |
| Leptin (ng/mL) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (ng/mL) - geometric mean [SD] [1] | 32.25 (83.4) | 33.52 (87.4) | |
| Ratio to baseline [2] | 0.54 | 0.88 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ratio, [95% CI], p-value | | 0.61 [0.57;0.65] | <0.0001 |
| Soluble leptin (ng/mL) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (ng/mL) - geometric mean [SD] [1] | 18.53 (26.3) | 18.58 (26.3) | |
| Ratio to baseline [2] | 1.06 | 1.03 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ratio, [95% CI], p-value | | 1.03 [1.01;1.06] | 0.0041 |

[1] observed values; [2] estimated values; CI: confidence interval; BMI: body mass index; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

身体組成（サブ試験） - 補足的セカンダリーエンドポイント

身体組成（サブ試験）の結果を表4に示し、結論を以下に要約する。

- いずれの身体組成エンドポイント [総脂肪量 (kg 及び%)、除脂肪体重 (kg 及び%) 及び内臓脂肪量 (kg 及び%)] についても、ベースラインから 68 週までの改善が、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で良好であった。
- 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、身体組成が改善した。

表 4 身体組成（サブ試験） - 補足的セカンダリーエンドポイントの結果 - 治療方針 estimand

| | Sema 2.4 mg | Placebo | |
|----------------------------------------------------------|-------------|---------------------|--------|
| Number of subjects | 95 | 45 | |
| Baseline body weight (kg) - mean (SD) [1] | 98.3 (15.9) | 98.7 (12.1) | |
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| Total body fat (kg) | | | |
| Baseline (kg) - mean (SD) [1] | 42.1 (10.1) | 43.3 (9.2) | |
| Change from baseline (%) to week 68 [2] | -8.36 | -1.37 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -6.99 [-9.79;-4.19] | <.0001 |
| Total body fat (%) | | | |
| Baseline (%) - mean (SD) [1] | 43.4 (7.5) | 44.6 (8.1) | |
| Change from baseline (%) to week 68 [2] | -3.48 | -0.19 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -3.29 [-4.94;-1.65] | <.0001 |
| Lean body mass (kg) | | | |
| Baseline (kg) - mean (SD) [1] | 52.4 (11.6) | 51.5 (10.8) | |
| Change from baseline (%) to week 68 [2] | -5.26 | -1.83 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -3.43 [-4.74;-2.13] | <.0001 |
| Lean body mass (%) | | | |
| Baseline (%) - mean (SD) [1] | 53.9 (7.4) | 52.7 (7.7) | |
| Change from baseline (%) to week 68 [2] | 3.04 | 0.09 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | 2.94 [1.40;4.49] | 0.0002 |
| Visceral fat mass (kg) | | | |
| Baseline (kg) - mean (SD) [1] | 1.3 (0.6) | 1.5 (0.7) | |
| Change from baseline (%) to week 68 [2] | -0.36 | -0.10 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -0.27 [-0.39;-0.15] | <.0001 |
| Visceral fat mass (%) | | | |
| Baseline (%) - mean (SD) [1] | 33.8 (9.9) | 36.3 (12.3) | |
| Change from baseline (%) to week 68 [2] | -1.99 | -0.01 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value | | -1.98 [-3.69;-0.27] | 0.0233 |

[1] observed values; [2] estimated values; CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

心血管系リスクファクター – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント

心血管系リスクファクターの結果を表 5 に示し、結論を以下に要約する。

- ベースラインから 68 週までの収縮期血圧（平均）の低下について、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 2.4 mg の投与により、ベースラインから 68 週まで拡張期血圧が低下した。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 群で大きかった。
- すべての空腹時脂質パラメータ及び心血管系リスクに関連するバイオマーカー（CRP 及び PAI-1 活性）のベースラインから 68 週までの改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で良好であった。

表 5 心血管系リスクに関連するファクター – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 2.4 mg | Placebo | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|--------|
| BLOOD PRESSURE | | | |
| SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg) – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 126 (14) | 127 (14) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -6.16 | -1.06 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | -5.10 [-6.34;-3.87] | <.0001 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 80 (10) | 80 (10) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -2.83 | -0.42 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | -2.41 [-3.25;-1.57] | <.0001 |
| FASTING LIPIDS - SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| Total cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 4.91 (20.5) | 4.98 (19.4) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.97 | 1.00 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.97 [0.95;0.98] | <.0001 |
| Total cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 189.6 (20.5) | 192.1 (19.4) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.97 | 1.00 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.97 [0.95;0.98] | <.0001 |
| HDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.3 (25.6) | 1.3 (25.0) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.05 | 1.01 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 1.04 [1.02;1.05] | <.0001 |
| HDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 49.4 (25.6) | 49.5 (25.0) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.05 | 1.01 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 1.04 [1.02;1.05] | <.0001 |
| LDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 2.9 (31.6) | 2.9 (29.8) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.97 | 1.01 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.96 [0.94;0.98] | 0.0011 |
| LDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 110.29 (31.6) | 112.46 (29.8) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.97 | 1.01 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.96 [0.94;0.98] | 0.0011 |
| VLDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 0.64 (45.8) | 0.64 (46.5) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.78 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.84 [0.81;0.87] | <.0001 |
| VLDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 24.5 (45.8) | 24.9 (46.5) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.78 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.84 [0.81;0.87] | <.0001 |
| Free fatty acids (mmol/L) | | | |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|--------|
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 0.44 (57.9) | 0.45 (53.8) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.89 [0.83;0.94] | 0.0001 |
| Free fatty acids (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 12.33 (57.9) | 12.72 (53.8) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.89 [0.83;0.94] | 0.0001 |
| Triglycerides (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.42 (47.4) | 1.44 (49.0) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.78 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.84 [0.81;0.87] | <.0001 |
| Triglycerides (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 126.21 (47.4) | 127.94 (49.0) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.78 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.84 [0.81;0.87] | <.0001 |
| CARDIOASCULAR RISK-RELATED BIOMARKERS - SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| CRP (mg/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 3.87 (151.1) | 3.87 (135.5) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.47 | 0.85 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.56 [0.51;0.61] | <.0001 |
| PAI-1 (AU/mL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 15.71 (79.3) | 15.84 (76.2) | |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.17 | 1.56 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.75 [0.71;0.79] | <.0001 |

[1] observed values; [2] estimated values; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

臨床的アウトカム評価 – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント

質問票に基づく PRO には、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善が認められた (表 6 及び表 7)。

- 健康関連の生活の質及び全体的健康感の尺度である SF-36v2 では、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、ならびにすべてのドメインスコアについて、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善が認められた。
- SF-36 の身体機能のスコア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。
- SF-36 の身体機能のスコアが 4.3 ポイント以上上昇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。
- 身体機能及び心理社会的機能に対する体重変化の影響を評価する IWQOL-Lite-CT では、すべての複合スコア及び合計スコアについて、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4mg 群で改善が認められた。
- 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。
- IWQOL-Lite-CT の Physical function domain score が 20 ポイント以上上昇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。

表 6 SF-36 エンドポイント – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果
– 治療方針 estimand

| | Sema 2.4 mg | Placebo | |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|--------|
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 51.0 (6.9) | 50.8 (7.9) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.21 | 0.41 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.80 [1.18;2.42] | <.0001 |
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| SF-36 Physical functioning >4.3 points | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------|------------|-------------------|--|--------|
| Proportion of subjects (%) [1] | 26.6 | 17.1 | | |
| Odds at week 68 | 0.32 | 0.15 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value | | 2.11 [1.53;2.91] | | <.0001 |
| SF-36 Role-Physical | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 52.0 (6.6) | 51.8 (7.1) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 1.06 | -0.33 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.38 [0.73;2.04] | | <.0001 |
| SF-36 Bodily Pain | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 52.8 (8.1) | 52.6 (8.4) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 0.47 | -1.17 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.64 [0.84;2.45] | | <.0001 |
| SF-36 General Health | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 52.9 (7.9) | 53.6 (7.8) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 1.77 | -0.39 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 2.16 [1.46;2.86] | | <.0001 |
| SF-36 Vitality | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 55.3 (7.7) | 55.5 (7.7) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 0.60 | -1.31 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.91 [1.14;2.68] | | <.0001 |
| SF-36 Social Functioning | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 54.1 (5.3) | 53.9 (5.7) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.21 | -1.54 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.33 [0.63;2.02] | | 0.0002 |
| SF-36 Role-Emotional | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 53.4 (5.4) | 53.2 (5.7) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.02 | -1.69 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 0.67 [-0.12;1.47] | | 0.0979 |
| SF-36 Mental Health | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 55.0 (5.7) | 55.1 (5.8) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.86 | -2.00 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.14 [0.40;1.88] | | 0.0026 |
| SF-36 Physical component summary | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 51.1 (7.3) | 51.1 (7.9) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.32 | 0.35 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 1.96 [1.31;2.61] | | <.0001 |
| SF-36 Mental component summary | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 55.4 (5.7) | 55.5 (5.9) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.48 | -2.40 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 0.92 [0.10;1.73] | | 0.0274 |

[1] observed values; [2] estimated values; CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

表 7 IWQOL-Lite-CT エンドポイント – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 2.4 mg | Placebo | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|--|--------|
| IWQOL-LITE-CT PHYSICAL FUNCTION - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 65.4 (24.0) | 64.0 (24.4) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 14.67 | 5.25 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 9.43 [7.50;11.35] | | <.0001 |
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | | |
| IWQOL-Lite-CT Physical functioning >20 points | | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 39.6 | 25.6 | | |
| Odds at week 68 | 0.60 | 0.24 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value | | 2.46 [1.90;3.18] | | <.0001 |
| IWQOL-Lite-CT Physical | | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 64.5 (23.2) | 64.0 (23.1) | | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 13.68 | 4.54 | | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 9.14 [7.31;10.96] | | <.0001 |
| IWQOL-Lite-CT Psychosocial | | | | |

| | | | |
|-----------------------------------------------|-------------|--------------------|--------|
| Baseline - mean [SD] [1] | 63.1 (23.0) | 62.9 (22.7) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 16.94 | 6.44 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 10.50 [8.81;12.19] | <.0001 |
| IWQOL-Lite-CT Total | | | |
| Baseline - mean [SD] [1] | 63.6 (21.2) | 63.3 (20.9) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 15.80 | 5.78 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | 10.02 [8.42;11.62] | <.0001 |

[1] observed values; [2] estimated values; CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; sema: semaglutide; SD: standard deviation

糖代謝 – 補足的セカンダリーエンドポイント

糖代謝に関連するエンドポイントの結果を表 8 に示す。糖代謝 (HbA1c、FPG 及び空腹時血清中インスリンにより評価) のベースラインから 68 週までの変化について、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善が認められた。

表 8 糖代謝 – 補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 2.4 mg | Placebo | |
|-----------------------------------------------------------|-------------|---------------------|--------|
| HbA1c (%) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 5.7 (0.3) | 5.7 (0.3) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.45 | -0.15 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | -0.29 [-0.32;-0.26] | <.0001 |
| HbA1c (mmol/mol) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 38.9 (3.4) | 39.0 (3.6) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -4.89 | -1.69 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | -3.20 [-3.53;-2.87] | <.0001 |
| FPG (mmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 5.3 (0.6) | 5.3 (0.6) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.46 | -0.03 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | -0.44 [-0.50;-0.37] | <.0001 |
| FPG (mg/dL) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 95.4 (10.7) | 94.7 (10.5) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | -8.35 | -0.48 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD, [95% CI], p-value | | -7.87 [-9.04;-6.70] | <.0001 |
| Fasting serum insulin (pmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [CV] [1] | 92.8 (58.6) | 92.5 (61.2) | |
| Change from baseline to week 68 [2] | 0.74 | 0.93 | |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value | | 0.79 [0.74;0.83] | <.0001 |

[1] observed values; [2] estimated values; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

安全性の結果：

過体重又は肥満被験者を対象として実施した本試験では、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてセマグルチド 2.4 mg を週 1 回投与したとき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、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (GLP-1 RA) で予想されるプロファイルに一致するものであった。

有害事象の評価 (表 9)：

- 有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で同程度 (89.7% vs 86.4%) であったが、単位時間あたりの発現件数はセマグルチド群で相対的に高く (566.1 件/100 人・年 vs 398.0 件/100 人・年)、その差は主に胃腸障害の有害事象によるものであった。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群 (6.4%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群 (9.8%) で高く、その差は以下の器官別大分類に分類される有害事象によるものであった：胃腸障害 [主な基本語 (PT)：嘔吐及び腹痛]、感染症および寄生虫症 (主な PT：胃腸炎)、肝胆道系障害 (主な PT：胆石症)。
- 有害事象により治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、プラセボ群 (3.1%) と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高く (7.0%)、その差は主に胃腸障害の有害事象によるものであった。

- 各投与群の1例が試験期間中に死亡し、死因は心突然死（セマグルチド 2.4 mg 群）及び悪性腫瘍（プラセボ群）であった。死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 0.1%未満、プラセボ群で 0.2%であった。
- 両投与群に発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、被験者の回復が確認された。

胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（47.9%及び 89.1 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（74.2%及び 252.6 件/100 人・年）で高かった：

- その差は、悪心、下痢、嘔吐、便秘及び様々な種類の腹痛又は腹部不快感によるものであった。
- 胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、被験者の回復が確認された。
- 胃腸障害の有害事象が最も多く発現したのは、投与開始後 20 週間であり、その後は減少に転じた。

その他の注目すべき安全性領域の結果から、以下のことが示された。

- 以下に示す有害事象が認められた被験者の割合は、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：
 - 胆嚢関連障害（2.6% vs 1.2%）：その差は胆石症（PT）によるものであったが（1.8% vs 0.6%）、セマグルチド群で胆石症の合併症 [急性膵炎（0.2%）、胆嚢炎（0.3%）、急性胆嚢炎（0.3%）など] が報告された被験者の割合は低かった。
- 以下に示す有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低かった：
 - 心血管関連障害（8.2% vs 11.5%）、肝臓の有害事象（2.4% vs 3.1%）、注射部位反応（5.0% vs 6.7%）及び精神障害（9.5% vs 12.7%）
- 以下に示す有害事象が認められた被験者の割合には、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間で差は認められなかった：
 - すべての新生物（7.1% vs 7.5%）、悪性新生物（1.1% vs 1.1%）、急性腎不全（0.2% vs 0.3%）、低血糖症関連の有害事象（0.6% vs 0.8%）、アレルギー反応（7.4% vs 8.2%）、稀な有害事象（0.5% vs 0.8%）、投薬過誤（1.1% vs 0.8%）、過量投与（0.8% vs 0.8%）、ならびに薬物乱用及び誤用（0% vs 0.2%）
- 治験薬を介した病原体感染の疑いの有害事象は認められなかった。

表 9 有害事象（注目すべき安全性領域を含む）

| | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|------------------------------------------|-------------|-----|------|-------|------------|-----|------|-------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 1306 | | | | 655 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 1706.1 | | | | 829.6 | | | |
| Patient years of observation (PYO) | 1856.4 | | | | 918.5 | | | |
| Adverse events (OT) | 1171 (89.7) | | 9658 | 566.1 | 566 (86.4) | | 3302 | 398.0 |
| Serious events (OT) | 128 (9.8) | | 164 | 9.6 | 42 (6.4) | | 53 | 6.4 |
| Fatal events (IT) | 1 (0.1) | | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | | 3 | 0.3 |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe (OT) | 143 (10.9) | | 242 | 14.2 | 44 (6.7) | | 68 | 8.2 |
| Moderate (OT) | 723 (55.4) | | 2612 | 153.1 | 311 (47.5) | | 863 | 104.0 |
| Mild (OT) | 1079 (82.6) | | 6804 | 398.8 | 507 (77.4) | | 2371 | 285.8 |
| Relationship to trial product | | | | | | | | |
| Probable (OT) | 571 (43.7) | | 2148 | 125.9 | 147 (22.4) | | 330 | 39.8 |
| Possible (OT) | 726 (55.6) | | 2700 | 158.3 | 223 (34.0) | | 555 | 66.9 |
| Unlikely (OT) | 1032 (79.0) | | 4780 | 280.2 | 536 (81.8) | | 2409 | 290.4 |
| Missing (OT) | 24 (1.8) | | 30 | 1.8 | 7 (1.1) | | 8 | 1.0 |
| Permanent treatment discontinuation (OT) | 92 (7.0) | | 123 | 7.2 | 20 (3.1) | | 23 | 2.8 |
| Adverse events of special interest | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders (OT) | 969 (74.2) | | 4309 | 252.6 | 314 (47.9) | | 739 | 89.1 |
| Gallbladder-related disorders (OT) | 34 (2.6) | | 42 | 2.5 | 8 (1.2) | | 8 | 1.0 |
| Acute pancreatitis (OT)# | 3 (0.2) | | 3 | 0.2 | 0 | | 0 | 0.0 |
| Cardiovascular disorders (IT) | 107 (8.2) | | 134 | 7.2 | 75 (11.5) | | 96 | 10.5 |
| All neoplasms (IT) | 93 (7.1) | | 112 | 6.0 | 49 (7.5) | | 56 | 6.1 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------|------------|-----|-----|-----------|-----|------|
| Malignant neoplasms (IT) | 14 (1.1) | 14 | 0.8 | 7 (1.1) | 7 | 0.8 |
| Hepatic events (OT) | 31 (2.4) | 37 | 2.2 | 20 (3.1) | 24 | 2.9 |
| Acute renal failure (OT) | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| Hypoglycaemia (OT) | 8 (0.6) | 15 | 0.9 | 5 (0.8) | 7 | 0.8 |
| Injection site reactions (OT) | 65 (5.0) | 99 | 5.8 | 44 (6.7) | 82 | 9.9 |
| Allergic reactions (OT) | 96 (7.4) | 108 | 6.3 | 54 (8.2) | 63 | 7.6 |
| Psychiatric disorders (OT) | 124 (9.5) | 160 | 9.4 | 83 (12.7) | 113 | 13.6 |
| Rare events (OT) | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 5 (0.8) | 6 | 0.7 |
| Medication errors (OT) | 15 (1.1) | 15 | 0.9 | 5 (0.8) | 6 | 0.7 |
| Overdose (OT) | 11 (0.8) | 11 | 0.6 | 5 (0.8) | 6 | 0.7 |
| Abuse or misuse (OT) | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| Suspected transmission of infectious agent (IT) | 0 | | | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years. PYO: The duration of the in-trial period in years. PYE: The duration of the on-treatment period in years. OT: On-treatment. IT: In-trial. #Event adjudication committee confirmed acute pancreatitis.

臨床検査項目の評価

- セマグルチド 2.4 mg の投与により、リパーゼ及びアミラーゼがプラセボ群と比較して増加し、68 週の値のベースラインに対する比は、以下のとおりであった：
 - リパーゼ：1.41 (41%増加) vs 0.97 (3%減少)
 - アミラーゼ：1.14 (14%増加) vs 1.03 (3%増加)
 - リパーゼ及びアミラーゼの増加が認められたのは投与期間の最初の 20 週間であり、その後は全く又はほとんど増加がみられなかった。
 - セマグルチド以外の GLP-1 受容体作動薬でも、アミラーゼ及びリパーゼの増加がみられることはよく知られているが、その機序は不明である。また、本試験の結果からもわかるように、リパーゼ及び/又はアミラーゼ増加は、それ単独では膵炎の発現リスクの予測因子とは考えられなかった。
- カルシトニンの変化は認められなかった。68 週の値のベースラインに対する比は、セマグルチド 2.4 mg 群で 0.99 (1%減少) に対し、プラセボ群で 0.95 (5%減少) であった。

その他の臨床検査項目の評価からは、安全性の懸念は認められなかった。

バイタルサイン

- セマグルチド 2.4 mg の投与により、脈拍数が増加した。ベースラインから 68 週までの変化量の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で 3.52 拍/分に対し、プラセボ群で -0.74 拍/分であり、仮想 estimand に基づく群差の推定値は 4.26 拍/分 (95%信頼区間：3.38～5.15 拍/分) であった。

結論：

本試験では、過体重又は肥満被験者を、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 又はプラセボの 68 週間投与に無作為に割り付けたところ、以下の結論が得られた。

- 体重減少率について、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 [-14.85% vs -2.41%；群差の推定値：-12.44% (95%信頼区間：-13.37%～-11.51%)]。また、5%以上、10%以上及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合、ウエスト周囲長、収縮期血圧、SF-36 の身体機能のスコア、及び IWQOL-Lite-CT の Physical function domain score についても、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。
 - 脂質、糖代謝、SF-36 及び IWQOL-Lite-CT の上記以外のドメインスコア、ならびに心血管系リスクに関連するバイオマーカー (CRP 及び PAI-1 活性) にも、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善が認められた。
- セマグルチド 2.4 mg による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、身体組成が改善した [総脂肪量 (%)、内臓脂肪量 (%)、除脂肪体重 (%)]。
- セマグルチド 2.4 mg の忍容性は良好であり、その安全性及び忍容性プロファイルは GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスのプロファイルと一致するものであった。

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013 年)、GCP に関する ICH ガイドライン (2016 年) 及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.11.2 有害事象（全集団）に関する表

4373 試験の有害事象（全集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|------|-------|---------|--------|------|-------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 1306 | | | | 655 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 1706.1 | | | | 829.6 | | | |
| Events | 1171 | (89.7) | 9658 | 566.1 | 566 | (86.4) | 3302 | 398.0 |
| 胃腸障害 | 969 | (74.2) | 4309 | 252.6 | 314 | (47.9) | 739 | 89.1 |
| 消化管微候および症状 | 824 | (63.1) | 2714 | 159.1 | 201 | (30.7) | 395 | 47.6 |
| 悪心 | 577 | (44.2) | 1068 | 62.6 | 114 | (17.4) | 146 | 17.6 |
| 嘔吐 | 324 | (24.8) | 636 | 37.3 | 43 | (6.6) | 52 | 6.3 |
| 消化不良 | 135 | (10.3) | 179 | 10.5 | 23 | (3.5) | 30 | 3.6 |
| 腹痛 | 130 | (10.0) | 175 | 10.3 | 36 | (5.5) | 41 | 4.9 |
| 上腹部痛 | 125 | (9.6) | 176 | 10.3 | 35 | (5.3) | 37 | 4.5 |
| おくび | 112 | (8.6) | 139 | 8.1 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 腹部膨満 | 96 | (7.4) | 135 | 7.9 | 31 | (4.7) | 42 | 5.1 |
| 鼓腸 | 65 | (5.0) | 84 | 4.9 | 21 | (3.2) | 22 | 2.7 |
| 腹部不快感 | 56 | (4.3) | 79 | 4.6 | 9 | (1.4) | 9 | 1.1 |
| 下腹部痛 | 12 | (0.9) | 12 | 0.7 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 消化器痛 | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 心窩部不快感 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 吐き戻し | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 軟便 | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| レッチング | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 胃腸音異常 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼気臭 | 2 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 変色便 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 嚥下障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 異常便 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 空気嚥下 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 硬便 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食道痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹部圧痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管運動および排泄障害 | 626 | (47.9) | 1271 | 74.5 | 166 | (25.3) | 239 | 28.8 |
| 下痢 | 412 | (31.5) | 766 | 44.9 | 104 | (15.9) | 138 | 16.6 |
| 便秘 | 306 | (23.4) | 390 | 22.9 | 62 | (9.5) | 73 | 8.8 |
| 胃食道逆流性疾患 | 82 | (6.3) | 92 | 5.4 | 20 | (3.1) | 21 | 2.5 |
| 過敏性腸症候群 | 6 | (0.5) | 7 | 0.4 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 排便回数増加 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 胃排出不全 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 排便困難 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管運動過剰 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管運動障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食道アカラシア | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 排便回数減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 便意切迫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 便習慣変化 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 便通不規則 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管炎症性疾患 | 71 | (5.4) | 94 | 5.5 | 12 | (1.8) | 13 | 1.6 |
| 胃炎 | 50 | (3.8) | 67 | 3.9 | 6 | (0.9) | 7 | 0.8 |
| 大腸炎 | 7 | (0.5) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 逆流性胃炎 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃腸の炎症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 十二指腸炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 小腸炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 食道炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 慢性胃炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| クローン病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 好酸球性胃腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 好酸球性食道炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 炎症性腸疾患 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹膜垂炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 消化管の状態NEC | 48 (3.7) | 67 | 3.9 | 12 (1.8) | 16 | 1.9 |
| 胃酸過多 | 20 (1.5) | 37 | 2.2 | 3 (0.5) | 5 | 0.6 |
| 食中毒 | 18 (1.4) | 18 | 1.1 | 4 (0.6) | 6 | 0.7 |
| 胃腸障害 | 5 (0.4) | 7 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 痔瘻 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| バレット食道 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 胃粘膜肥厚 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 機能性胃腸障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 消化管血行障害 | 28 (2.1) | 30 | 1.8 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 痔核 | 26 (2.0) | 27 | 1.6 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 血栓性痔核 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 痔出血 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 歯牙および歯肉の状態 | 27 (2.1) | 32 | 1.9 | 29 (4.4) | 32 | 3.9 |
| 歯痛 | 17 (1.3) | 20 | 1.2 | 17 (2.6) | 18 | 2.2 |
| 齲歯 | 4 (0.3) | 5 | 0.3 | 10 (1.5) | 10 | 1.2 |
| 歯の脱落 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 歯周病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 歯肉出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 歯肉障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 歯肉痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 非感染性歯肉炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 埋伏歯 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 歯の障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 歯髄障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 歯組織の壊死 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 唾液腺疾患 | 27 (2.1) | 27 | 1.6 | 8 (1.2) | 9 | 1.1 |
| 口内乾燥 | 25 (1.9) | 25 | 1.5 | 7 (1.1) | 8 | 1.0 |
| 唾液腺結石 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 唾液腺嚢胞 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 唾液腺腫大 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 消化管出血NEC | 15 (1.1) | 16 | 0.9 | 6 (0.9) | 7 | 0.8 |
| 血便排泄 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| 直腸出血 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 下部消化管出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 吐血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| メレナ | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 上部消化管出血 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 良性消化管新生物 | 10 (0.8) | 10 | 0.6 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 大腸ポリープ | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 胃ポリープ | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態 | 9 (0.7) | 10 | 0.6 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 裂孔ヘルニア | 7 (0.5) | 8 | 0.5 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹部ヘルニア | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 臍ヘルニア | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 口腔内軟部組織疾患 | 8 (0.6) | 9 | 0.5 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 口唇腫脹 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| アフタ性潰瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 口の錯感覚 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N | (%) | E | R | Placebo N | (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|------------------|--------|------|------|--------------|--------|-----|------|
| 口腔内潰瘍形成 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 口唇炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 口唇障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 口内炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 嚙下痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 口腔粘膜疹 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 憩室疾患 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| 憩室 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| 肛門および直腸の状態NEC | 7 | (0.5) | 9 | 0.5 | 0 | | | |
| 裂肛 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 肛門周囲痛 | 2 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 直腸裂 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肛門そう痒症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肛門直腸不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管潰瘍および穿孔 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 十二指腸潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化性潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食道潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸穿孔 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管狭窄および閉塞 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| イレウス | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 食道狭窄 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腸の軸捻転 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腸閉塞 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 膵外分泌障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 急性膵炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 吸収不良性疾患 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| セリアック病 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 舌疾患 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 舌痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹膜および後腹膜疾患 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 気腹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 714 | (54.7) | 1615 | 94.7 | 372 | (56.8) | 802 | 96.7 |
| 詳細不明な感染体による感染症 | 626 | (47.9) | 1247 | 73.1 | 314 | (47.9) | 610 | 73.5 |
| 上咽頭炎 | 281 | (21.5) | 480 | 28.1 | 133 | (20.3) | 216 | 26.0 |
| 上気道感染 | 114 | (8.7) | 158 | 9.3 | 80 | (12.2) | 116 | 14.0 |
| 胃腸炎 | 85 | (6.5) | 104 | 6.1 | 30 | (4.6) | 38 | 4.6 |
| 副鼻腔炎 | 71 | (5.4) | 84 | 4.9 | 36 | (5.5) | 40 | 4.8 |
| 尿路感染 | 68 | (5.2) | 83 | 4.9 | 28 | (4.3) | 34 | 4.1 |
| 気管支炎 | 47 | (3.6) | 52 | 3.0 | 25 | (3.8) | 28 | 3.4 |
| 鼻炎 | 19 | (1.5) | 25 | 1.5 | 9 | (1.4) | 14 | 1.7 |
| 膀胱炎 | 19 | (1.5) | 21 | 1.2 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 喉頭炎 | 14 | (1.1) | 14 | 0.8 | 4 | (0.6) | 5 | 0.6 |
| 咽頭炎 | 13 | (1.0) | 13 | 0.8 | 9 | (1.4) | 9 | 1.1 |
| 扁桃炎 | 12 | (0.9) | 15 | 0.9 | 10 | (1.5) | 12 | 1.4 |
| 急性副鼻腔炎 | 11 | (0.8) | 12 | 0.7 | 8 | (1.2) | 9 | 1.1 |
| 歯感染 | 11 | (0.8) | 12 | 0.7 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| 肺炎 | 11 | (0.8) | 14 | 0.8 | 8 | (1.2) | 8 | 1.0 |
| 膣感染 | 11 | (0.8) | 13 | 0.8 | 0 | | | |
| 下気道感染 | 9 | (0.7) | 10 | 0.6 | 12 | (1.8) | 16 | 1.9 |
| 耳感染 | 9 | (0.7) | 11 | 0.6 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 歯膿瘍 | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 8 | (1.2) | 9 | 1.1 |
| 結膜炎 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|---|-----|------------------|---|-----|
| 中耳炎 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 眼感染 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | |
| 齒髓炎 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | |
| 消化管感染 | 5 (0.4) | 7 | 0.4 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 虫垂炎 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 毛包炎 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 咽頭扁桃炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 齒肉炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 腎感染 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 腎盂腎炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 乳房膿瘍 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 麦粒腫 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮下組織膿瘍 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 慢性副鼻腔炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 咬傷感染 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 異型肺炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 外耳炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 感染 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 感染性下痢 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 限局性感染 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 齒周炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 術後創感染 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 膿瘍 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹壁膿瘍 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 臍炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| よう | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| バルトリン腺炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 医療機器関連感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 化膿 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 眼瞼感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 寄生虫性胃腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 気道感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 憩室炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 血腫感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 口腔感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 骨髓炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 骨折感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 四肢膿瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 子宮内膜炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 耳下腺炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 精巢上体炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 穿孔性虫垂炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 前立腺感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 大腸感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 直腸周囲膿瘍 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 爪囲炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 爪感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乳腺炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 敗血症症候群 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹部膿瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腹膜炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 卵管炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 卵巣炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 単徑部膿瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|------|------------------|-----|------|
| リンパ管炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃感染 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染性関節炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 気管炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 急性中耳炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 好中球減少性敗血症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 根管感染 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 子宮頸管炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 創傷感染 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 蓄膿 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 敗血症性ショック | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 扁桃周囲炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ウイルス感染症 | 194 (14.9) | 248 | 14.5 | 103 (15.7) | 136 | 16.4 |
| インフルエンザ | 89 (6.8) | 112 | 6.6 | 63 (9.6) | 79 | 9.5 |
| ウイルス性胃腸炎 | 42 (3.2) | 44 | 2.6 | 14 (2.1) | 15 | 1.8 |
| ウイルス感染 | 14 (1.1) | 20 | 1.2 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| 帯状疱疹 | 12 (0.9) | 13 | 0.8 | 11 (1.7) | 11 | 1.3 |
| ウイルス性消化管感染 | 8 (0.6) | 9 | 0.5 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ウイルス性上気道感染 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 4 (0.6) | 5 | 0.6 |
| ウイルス性耳感染 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 5 (0.4) | 6 | 0.4 | 0 | | |
| 口腔ヘルペス | 4 (0.3) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 単純ヘルペス | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| ウイルス性咽頭炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| デング熱 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| ウイルス性気道感染 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ヘルペスウイルス感染 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| E型肝炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| RSウイルス感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| アストルウイルス性胃腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ウイルス性副鼻腔炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| サイトメガロウイルス感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| パラインフルエンザウイルス感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 陰部帯状疱疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 口腔ウイルス感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 水痘 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 前庭神経炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 伝染性単核症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳頭腫ウイルス感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 慢性B型肝炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ウイルス性気管支炎 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ウイルス性髄膜炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ウイルス性鼻炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 手足口病 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 細菌感染症 | 57 (4.4) | 63 | 3.7 | 27 (4.1) | 31 | 3.7 |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 11 (0.8) | 11 | 0.6 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 蜂巣炎 | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 7 (1.1) | 8 | 1.0 |
| ヘリコバクター感染 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 細菌性耳感染 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 細菌性膣症 | 5 (0.4) | 8 | 0.5 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| せつ | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ブドウ球菌感染 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|------|------------------|-----|------|
| 丹毒 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| ヘリコバクター性胃炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| サルモネラ症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ライム病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 細菌性咽頭炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 細菌性外陰腔炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 細菌性性器感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 細菌性大腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 細菌性副鼻腔炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 細菌性扁桃炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腸チフス熱 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 梅毒 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚細菌感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ブドウ球菌性敗血症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ヘリコバクター胃潰瘍 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| リステリア症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| レンサ球菌性尿路感染 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 細菌性上気道感染 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 細菌尿 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 真菌感染症 | 45 (3.4) | 53 | 3.1 | 22 (3.4) | 24 | 2.9 |
| 外陰腔真菌感染 | 11 (0.8) | 13 | 0.8 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 真菌感染 | 10 (0.8) | 11 | 0.6 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 足部白癬 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 外陰部腔カンジダ症 | 5 (0.4) | 8 | 0.5 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 体部白癬 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 爪真菌症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 5 (0.8) | 6 | 0.7 |
| 皮膚カンジダ | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚糸状菌症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| カンジダ感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 股部白癬 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 頭部白癬 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 白癬感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 口腔カンジダ症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 真菌性外耳炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 原虫感染症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| トリコモナス症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| トキソプラズマ症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| クラミジア感染症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| クラミジア感染 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 外部寄生生物感染症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ダニ皮膚炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 神経系障害 | 391 (29.9) | 758 | 44.4 | 141 (21.5) | 222 | 26.8 |
| 頭痛 | 229 (17.5) | 451 | 26.4 | 89 (13.6) | 118 | 14.2 |
| 頭痛 | 198 (15.2) | 387 | 22.7 | 80 (12.2) | 104 | 12.5 |
| 片頭痛 | 32 (2.5) | 52 | 3.0 | 9 (1.4) | 11 | 1.3 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 緊張性頭痛 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 前兆を伴う片頭痛 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 後頭神経痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 神経学的障害 NEC | 181 (13.9) | 248 | 14.5 | 47 (7.2) | 68 | 8.2 |
| 浮動性めまい | 98 (7.5) | 130 | 7.6 | 23 (3.5) | 35 | 4.2 |
| 味覚不全 | 18 (1.4) | 24 | 1.4 | 4 (0.6) | 11 | 1.3 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 錯感覚 | 13 (1.0) | 17 | 1.0 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 失神 | 11 (0.8) | 11 | 0.6 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 味覚障害 | 9 (0.7) | 11 | 0.6 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感覚鈍麻 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 傾眠 | 7 (0.5) | 9 | 0.5 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 嗜眠 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 神経痛 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 知覚過敏 | 4 (0.3) | 6 | 0.4 | 0 | | |
| 体位性めまい | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 異痛症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 失神寸前の状態 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 灼熱感 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 平衡障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 意識消失 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 異常感覚 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 下肢静止不能症候群 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 感覚障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 構語障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 失語症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 中枢神経系に起因する回転性めまい | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 反射減弱 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 味覚消失 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 感覚消失 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊髄および神経根障害 | 20 (1.5) | 22 | 1.3 | 14 (2.1) | 14 | 1.7 |
| 坐骨神経痛 | 14 (1.1) | 16 | 0.9 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| 頸腕症候群 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 頸髄神経根障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腰髄神経根障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腰仙部神経根障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊髄圧迫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 末梢性ニューロパチー | 12 (0.9) | 13 | 0.8 | 8 (1.2) | 9 | 1.1 |
| 手根管症候群 | 4 (0.3) | 5 | 0.3 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 末梢性ニューロパチー | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 神経圧迫 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 橈骨神経圧迫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 運動障害 (パーキンソニズムを含む) | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 振戦 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 本態性振戦 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 精神的機能障害 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| 記憶障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| アルツハイマー型認知症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 健忘 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 注意力障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| 睡眠障害 (亜型を含む) | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 睡眠の質低下 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脳神経障害 (新生物を除く) | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 無嗅覚 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 脳神経障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 嗅覚錯誤 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 眼部神経学的障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 視野欠損 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経筋障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 自律神経失調 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|------|------------------|-----|------|
| 中枢神経系血管障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脳梗塞 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 虚血性脳卒中 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 頭蓋内圧亢進および水頭症 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 特発性頭蓋内圧亢進症 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 脱髄疾患 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 多発性硬化症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 発作 (亜型を含む) | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 心因性発作 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 部分発作 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 338 (25.9) | 558 | 32.7 | 186 (28.4) | 304 | 36.6 |
| 筋骨格系および結合組織障害 NEC | 187 (14.3) | 244 | 14.3 | 99 (15.1) | 132 | 15.9 |
| 背部痛 | 107 (8.2) | 121 | 7.1 | 54 (8.2) | 56 | 6.8 |
| 四肢痛 | 44 (3.4) | 48 | 2.8 | 24 (3.7) | 28 | 3.4 |
| 筋骨格痛 | 31 (2.4) | 31 | 1.8 | 16 (2.4) | 18 | 2.2 |
| 頸部痛 | 19 (1.5) | 21 | 1.2 | 9 (1.4) | 9 | 1.1 |
| 筋骨格系胸痛 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 筋骨格硬直 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 側腹部痛 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 足底筋膜炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 6 (0.9) | 7 | 0.8 |
| 腋窩腫瘍 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| デュブイトラン拘縮 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋骨格不快感 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 筋拘縮 | 0 | | | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 頸部腫瘍 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 四肢腫瘍 | 0 | | | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 単径部痛 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 関節障害 | 133 (10.2) | 169 | 9.9 | 75 (11.5) | 94 | 11.3 |
| 関節痛 | 81 (6.2) | 92 | 5.4 | 43 (6.6) | 47 | 5.7 |
| 変形性関節症 | 23 (1.8) | 28 | 1.6 | 18 (2.7) | 20 | 2.4 |
| 変形性脊椎症 | 12 (0.9) | 13 | 0.8 | 0 | | |
| 関節炎 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 関節腫脹 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 関節硬直 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 椎間孔狭窄 | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 椎間関節症候群 | 2 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 関節周囲炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 関節障害 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊椎炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 脊椎骨棘 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 関節リウマチ | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 関節可動域低下 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 関節雑音 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 関節裂隙狭小化 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 出血性関節症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊椎関節障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 多発性関節炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 軟骨軟化症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋障害 | 58 (4.4) | 64 | 3.8 | 23 (3.5) | 29 | 3.5 |
| 筋肉痛 | 23 (1.8) | 26 | 1.5 | 8 (1.2) | 13 | 1.6 |
| 筋痙縮 | 19 (1.5) | 19 | 1.1 | 10 (1.5) | 11 | 1.3 |
| 筋力低下 | 5 (0.4) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 線維筋痛 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|------|------------------|-----|------|
| 筋膜疼痛症候群 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 筋緊張 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋硬化症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋肉疲労 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋攣縮 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 斜頸 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肋間筋肉痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腱、靭帯および軟骨障害 | 25 (1.9) | 27 | 1.6 | 13 (2.0) | 15 | 1.8 |
| 腱炎 | 13 (1.0) | 14 | 0.8 | 9 (1.4) | 11 | 1.3 |
| 肋軟骨炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 腱鞘炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腱障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 後脛骨筋腱機能不全 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 骨端症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 弾発指 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 腱痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腱不快感 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋骨格系および結合組織変形 (椎間板障害を含む) | 19 (1.5) | 24 | 1.4 | 11 (1.7) | 13 | 1.6 |
| 椎間板突出 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 4 (0.6) | 5 | 0.6 |
| 椎間板変性症 | 5 (0.4) | 7 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 側弯症 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 頸部脊柱管狭窄症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 後側弯症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 指変形 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊椎すべり症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 椎間板偏位 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 脊柱後弯症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 足変形 | 0 | | | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 椎間板線維輪断裂 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 滑膜および滑液包障害 | 16 (1.2) | 16 | 0.9 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 滑液包炎 | 10 (0.8) | 10 | 0.6 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 滑液嚢腫 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 滑膜炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 滑液貯留 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 骨障害 (先天性障害および骨折を除く) | 11 (0.8) | 12 | 0.7 | 14 (2.1) | 14 | 1.7 |
| 骨減少症 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 顎痛 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 外骨腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 骨壊死 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 骨粗鬆症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 骨嚢腫 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 中足骨痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 尾骨痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 恥骨痛 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 結合組織障害 (先天性障害を除く) | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| シェーグレン症候群 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 筋筋膜炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 全身性エリテマトーデス | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 全身性强皮症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 291 (22.3) | 465 | 27.3 | 131 (20.0) | 222 | 26.8 |
| 全身障害NEC | 225 (17.2) | 324 | 19.0 | 86 (13.1) | 113 | 13.6 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|-----|------------------|----|-----|
| 疲労 | 104 (8.0) | 120 | 7.0 | 28 (4.3) | 29 | 3.5 |
| 無力症 | 35 (2.7) | 53 | 3.1 | 11 (1.7) | 12 | 1.4 |
| 早期満腹 | 26 (2.0) | 26 | 1.5 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 疼痛 | 21 (1.6) | 23 | 1.3 | 7 (1.1) | 7 | 0.8 |
| インフルエンザ様疾患 | 17 (1.3) | 18 | 1.1 | 13 (2.0) | 13 | 1.6 |
| 倦怠感 | 16 (1.2) | 19 | 1.1 | 4 (0.6) | 5 | 0.6 |
| 胸部不快感 | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 悪寒 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 非心臓性胸痛 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 空腹 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 末梢性浮腫 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| 胸痛 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 7 (1.1) | 7 | 0.8 |
| 口渇 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ヘルニア | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 異物感 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 顔面腫脹 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 腫脹 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 熱感 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 不明確な障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 末梢腫脹 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 冷感 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 炎症 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 仮性嚢胞 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 泣き | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 苦悶感 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 脂肪組織増加 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 宿酔 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 不活発 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腋窩痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 温度変化不耐症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 顔面痛 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 重力性浮腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肉芽腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 不快感 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 投与部位反応 | 65 (5.0) | 99 | 5.8 | 44 (6.7) | 82 | 9.9 |
| 注射部位内出血 | 28 (2.1) | 31 | 1.8 | 26 (4.0) | 34 | 4.1 |
| 注射部位疼痛 | 19 (1.5) | 24 | 1.4 | 16 (2.4) | 21 | 2.5 |
| 注射部位そう痒感 | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 注射部位腫瘍 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 注射部位血腫 | 3 (0.2) | 8 | 0.5 | 4 (0.6) | 12 | 1.4 |
| 注射部位紅斑 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 注射部位反応 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 注射部位炎症 | 2 (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 注射部位出血 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 注射部位知覚異常 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 適用部位血腫 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 血管穿刺部位内出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血管穿刺部位発疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 注射部位硬結 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 注射部位腫脹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 注入部位血管外漏出 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 穿刺部位疼痛 | 0 | | | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 適用部位内出血 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 体温異常 | 27 (2.1) | 33 | 1.9 | 17 (2.6) | 21 | 2.5 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|------|------------------|-----|------|
| 発熱 | 27 (2.1) | 33 | 1.9 | 17 (2.6) | 21 | 2.5 |
| 組織障害 NEC | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 嚢胞 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 小結節 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 異形成 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 過形成 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脂肪壊死 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 医療機器に関連した合併症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 医療機器関連損傷 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血管ステント閉塞 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 治療的効果および非治療的効果 (毒性を除く) | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 離脱症候群 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 代謝および栄養障害 | 199 (15.2) | 267 | 15.6 | 83 (12.7) | 108 | 13.0 |
| 食欲および総合的栄養摂取障害 | 141 (10.8) | 172 | 10.1 | 28 (4.3) | 36 | 4.3 |
| 食欲減退 | 124 (9.5) | 139 | 8.1 | 22 (3.4) | 26 | 3.1 |
| 食物渴望 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 過食 | 7 (0.5) | 8 | 0.5 | 2 (0.3) | 4 | 0.5 |
| 食欲亢進 | 6 (0.5) | 7 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 食物嫌悪 | 4 (0.3) | 6 | 0.4 | 0 | | |
| 満腹感欠如 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 栄養障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ビタミン関連障害 | 22 (1.7) | 28 | 1.6 | 10 (1.5) | 12 | 1.4 |
| ビタミンD欠乏 | 17 (1.3) | 17 | 1.0 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| ビタミンB12欠乏 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 0 | | |
| 葉酸欠乏 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| ビタミンA欠乏 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ビタミンB2欠乏 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ビタミンB群欠乏 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 脂質代謝障害 | 20 (1.5) | 21 | 1.2 | 20 (3.1) | 21 | 2.5 |
| 脂質異常症 | 10 (0.8) | 10 | 0.6 | 9 (1.4) | 10 | 1.2 |
| 高コレステロール血症 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 高トリグリセリド血症 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| コレステリン沈着症 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 高脂血症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 糖代謝障害 (糖尿病を含む) | 10 (0.8) | 17 | 1.0 | 21 (3.2) | 25 | 3.0 |
| 低血糖 | 7 (0.5) | 13 | 0.8 | 5 (0.8) | 7 | 0.8 |
| 2型糖尿病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 6 (0.9) | 7 | 0.8 |
| 食後低血糖 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 耐糖能障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| インスリン抵抗性 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | 0 | | | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 高血糖 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 糖尿病 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 電解質および水分バランス異常 | 9 (0.7) | 12 | 0.7 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 低カリウム血症 | 3 (0.2) | 5 | 0.3 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 高カリウム血症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 多飲症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脱水 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 電解質失調 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 体液貯留 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 鉄および微量元素代謝障害 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 鉄欠乏 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| プリンおよびピリミジン代謝障害 | 4 (0.3) | 5 | 0.3 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|-----|------|---------|--------|-----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 痛風 | 4 | (0.3) | 5 | 0.3 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 高尿酸血症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 食物不耐性症候群 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| ラクトース不耐性 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食物不耐性 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乳製品不耐症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 代謝障害NEC | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 高リパーゼ血症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 低マグネシウム血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 蛋白およびアミノ酸代謝障害NEC | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 低アルブミン血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 188 | (14.4) | 264 | 15.5 | 121 | (18.5) | 176 | 21.2 |
| 損傷NEC | 126 | (9.6) | 168 | 9.8 | 96 | (14.7) | 130 | 15.7 |
| 靭帯捻挫 | 21 | (1.6) | 24 | 1.4 | 19 | (2.9) | 20 | 2.4 |
| 転倒 | 19 | (1.5) | 19 | 1.1 | 12 | (1.8) | 19 | 2.3 |
| 肉離れ | 17 | (1.3) | 18 | 1.1 | 15 | (2.3) | 15 | 1.8 |
| 挫傷 | 15 | (1.1) | 19 | 1.1 | 15 | (2.3) | 19 | 2.3 |
| 節足動物咬傷 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 7 | (1.1) | 7 | 0.8 |
| 皮膚裂傷 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 8 | (1.2) | 9 | 1.1 |
| 四肢損傷 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 節足動物刺傷 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 歯牙破折 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 皮膚擦過傷 | 5 | (0.4) | 8 | 0.5 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 上顎炎 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| 脳振盪 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 靭帯断裂 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋断裂 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 交通事故 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 動物咬傷 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 背部損傷 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 創傷 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 損傷 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 外傷後頸部症候群 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 外傷後疼痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼の熱傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼内異物 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼瞼挫傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼瞼損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 顔面損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 硬膜下血腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 骨格損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 骨挫傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 神経損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 頭部損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 軟部組織内異物 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腱損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 靭帯損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 角膜擦過傷 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 眼外傷 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胸部損傷 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 銃創 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脳振盪後症候群 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 癍痕 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腱断裂 | 0 | | | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 骨および関節損傷 | 35 (2.7) | 39 | 2.3 | 22 (3.4) | 23 | 2.8 |
| 関節損傷 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 足骨折 | 5 (0.4) | 7 | 0.4 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 半月板損傷 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 4 (0.6) | 5 | 0.6 |
| 関節脱臼 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 手骨折 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肋骨骨折 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 橈骨骨折 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ストレス骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 顔面骨骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 胸椎骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 手首関節骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 上肢骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 足関節部骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 大腿骨骨折 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 尾骨骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 脛骨骨折 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 隆起骨折 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腓骨骨折 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 処置による損傷および合併症NEC | 27 (2.1) | 35 | 2.1 | 11 (1.7) | 13 | 1.6 |
| 処置による疼痛 | 12 (0.9) | 13 | 0.8 | 7 (1.1) | 9 | 1.1 |
| 処置後合併症 | 4 (0.3) | 5 | 0.3 | 0 | | |
| 注射に伴う反応 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 投与に伴う反応 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 処置による悪心 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ワクチン接種合併症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 術後尿閉 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 術後貧血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 処置による出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 処置後出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 処置後便秘 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 縫合関連合併症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 処置による嘔吐 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 漿液腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 | 10 (0.8) | 10 | 0.6 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 偶発的過量投与 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 誤用量投与 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 投薬過誤 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 物理的要因による損傷 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| サンバーン | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 低圧症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 熱傷 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 熱中症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 熱疲労 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 第2度熱傷 | 0 | | | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 過量投与および過少量投与NEC | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 過量投与 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 曝露、化学的損傷および中毒 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 毒性物質曝露 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|------|------------------|----|------|
| 反応性胃障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 188 (14.4) | 249 | 14.6 | 75 (11.5) | 96 | 11.6 |
| 表皮および皮膚異常 | 105 (8.0) | 129 | 7.6 | 52 (7.9) | 65 | 7.8 |
| 発疹 | 26 (2.0) | 30 | 1.8 | 17 (2.6) | 23 | 2.8 |
| そう痒症 | 17 (1.3) | 18 | 1.1 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 湿疹 | 13 (1.0) | 13 | 0.8 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 皮膚乾燥 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 皮膚灼熱感 | 6 (0.5) | 12 | 0.7 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 接触皮膚炎 | 5 (0.4) | 7 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 皮膚病変 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| そう痒性皮膚疹 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 乾癬 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 紅斑 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 皮膚炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 皮膚刺激 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚疼痛 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 水疱 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 皮膚障害 | 2 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 褥瘡性潰瘍 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| ばら色秕糠疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 黄色板腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 丘疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 口囲皮膚炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 斑 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 斑状丘疹状皮膚疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚臭異常 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚変色 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 痒疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 光線過敏性反応 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 紅斑性皮膚疹 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 斑状皮膚疹 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚反応 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 葉疹 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚付属器状態 | 82 (6.3) | 92 | 5.4 | 19 (2.9) | 21 | 2.5 |
| 脱毛症 | 53 (4.1) | 55 | 3.2 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 多汗症 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| ざ瘡 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 男性型多毛症 | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 冷汗 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 嵌入爪 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 汗疹 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 汗腺炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 酒さ | 2 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 毛髪成長異常 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| びまん性脱毛症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 寝汗 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 多毛症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 爪床の炎症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 爪破損 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 爪変色 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血管浮腫および蕁麻疹 | 13 (1.0) | 13 | 0.8 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 蕁麻疹 | 12 (0.9) | 12 | 0.7 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|-----------------------|-------------|--------|-----|------|---------|--------|-----|------|
| High level group term | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Preferred term | | | | | | | | |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血管浮腫 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 角化および皮膚異栄養性障害 | 7 | (0.5) | 9 | 0.5 | 0 | | | |
| 光線角化症 | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 過角化 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 苔癬様角化症 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚線条 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 色素沈着性疾患 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 雀卵斑 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚色素過剰 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 良性皮膚新生物 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚嚢腫 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚血管異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 斑状出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚および皮下組織障害NEC | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 結節性紅斑 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 173 | (13.2) | 225 | 13.2 | 104 | (15.9) | 134 | 16.2 |
| 気道徴候および症状 | 75 | (5.7) | 81 | 4.7 | 33 | (5.0) | 37 | 4.5 |
| 口腔咽頭痛 | 48 | (3.7) | 53 | 3.1 | 23 | (3.5) | 26 | 3.1 |
| 鼻漏 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 上気道の炎症 | 5 | (0.4) | 6 | 0.4 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| しゃっくり | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 上気道咳症候群 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| カタル | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 発声障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| あくび | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 横隔膜痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胸膜痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 口腔咽頭不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 副鼻腔不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 上気道うっ血 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼吸器系障害NEC | 61 | (4.7) | 70 | 4.1 | 51 | (7.8) | 56 | 6.8 |
| 咳嗽 | 40 | (3.1) | 45 | 2.6 | 33 | (5.0) | 35 | 4.2 |
| 呼吸困難 | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 8 | (1.2) | 8 | 1.0 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 湿性咳嗽 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 呼吸障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 労作性呼吸困難 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 喀血 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 過換気 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 気道うっ血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 急性呼吸不全 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺腫瘍 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 上気道障害(感染を除く) | 51 | (3.9) | 53 | 3.1 | 18 | (2.7) | 21 | 2.5 |
| 副鼻腔うっ血 | 13 | (1.0) | 13 | 0.8 | 5 | (0.8) | 7 | 0.8 |
| アレルギー性鼻炎 | 11 | (0.8) | 11 | 0.6 | 6 | (0.9) | 7 | 0.8 |
| 鼻閉 | 11 | (0.8) | 11 | 0.6 | 6 | (0.9) | 6 | 0.7 |
| 鼻出血 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 0 | | | |
| 鼻茸 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 鼻中隔弯曲 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔分泌過多 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 扁桃肥大 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|-----|------------------|-----|------|
| 声帯ポリープ | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 鼻乾燥 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 副鼻腔嚢胞 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 鼻癒着 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 気管支障害 (新生物を除く) | 14 (1.1) | 14 | 0.8 | 13 (2.0) | 16 | 1.9 |
| 喘息 | 11 (0.8) | 11 | 0.6 | 9 (1.4) | 11 | 1.3 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 喘鳴 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| アレルギー性気管支炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 下気道障害 (閉塞および感染を除く) | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 無気肺 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺線維症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 胸膜障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胸水 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胸膜炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺血管障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 肺塞栓症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 精神障害 | 124 (9.5) | 160 | 9.4 | 83 (12.7) | 113 | 13.6 |
| 不安障害および不安症状 | 46 (3.5) | 48 | 2.8 | 31 (4.7) | 32 | 3.9 |
| 不安 | 32 (2.5) | 33 | 1.9 | 20 (3.1) | 20 | 2.4 |
| ストレス | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| パニック発作 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 急性ストレス反応 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心的外傷後ストレス障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 神経過敏 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 燃え尽き症候群 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 激越 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 全般性不安障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 睡眠障害 | 40 (3.1) | 42 | 2.5 | 29 (4.4) | 33 | 4.0 |
| 不眠症 | 28 (2.1) | 29 | 1.7 | 18 (2.7) | 19 | 2.3 |
| 睡眠障害 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 7 (1.1) | 8 | 1.0 |
| 初期不眠症 | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 悪夢 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 異常な夢 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 中期不眠症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 睡眠時驚愕 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 抑うつ性気分障害 | 33 (2.5) | 39 | 2.3 | 27 (4.1) | 29 | 3.5 |
| うつ病 | 15 (1.1) | 17 | 1.0 | 14 (2.1) | 15 | 1.8 |
| 抑うつ気分 | 14 (1.1) | 15 | 0.9 | 9 (1.4) | 9 | 1.1 |
| 大うつ病 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 快感消失 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 消極的思考 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 涙ぐむ | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 持続性抑うつ障害 | 0 | | | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 抑うつ症状 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 気分障害NEC | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 易刺激性 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 感情障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 無感情 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 気分動揺 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 自殺および自傷行動NEC | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 5 | 0.6 |
| 自殺念慮 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 4 | 0.5 |
| 自殺企図 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 身体の活動性の変化 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----|-----|------------------|----|-----|
| 落ち着きのなさ | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| チック | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 性障害および性同一性障害 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| リビドー減退 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| リビドー亢進 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 適応障害 (亜型を含む) | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 適応障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 悲嘆反応 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 認知および注意障害 | 2 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精神疲労 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 注意欠陥多動性障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精神および行動に現れる症状NEC | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 無為 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 精神症状 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 譫妄 (錯乱を含む) | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 失見当識 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 躁病と双極性気分障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 双極性障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 身体症状症および関連症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 転換性障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精神医学的障害NEC | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| アルコールによる宿酔 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 生殖系および乳房障害 | 96 (7.4) | 122 | 7.2 | 32 (4.9) | 39 | 4.7 |
| 月経周期および子宮出血障害 | 45 (3.4) | 53 | 3.1 | 7 (1.1) | 10 | 1.2 |
| 不規則月経 | 14 (1.1) | 14 | 0.8 | 0 | | |
| 月経過多 | 10 (0.8) | 12 | 0.7 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 月経困難症 | 7 (0.5) | 8 | 0.5 | 1 (0.2) | 3 | 0.4 |
| 不正子宮出血 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 月経障害 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | |
| 機能不全性子宮出血 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 希発月経 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 月経前症候群 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 月経遅延 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 無月経 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 月経前痛 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳房異常 | 17 (1.3) | 20 | 1.2 | 7 (1.1) | 8 | 1.0 |
| 乳房腫瘍 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 乳房嚢胞 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 乳房障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 乳房痛 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳頭痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乳房炎症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乳房血腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳房線維化 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 子宮、骨盤および広間膜障害 | 11 (0.8) | 11 | 0.6 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 子宮出血 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 子宮ポリープ | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 子宮内膜症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腺筋症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 子宮肥大 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 膣脱 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 外陰腔障害 (感染および炎症を除く) | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|-----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 膣出血 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 外陰腔乾燥 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 外陰腔痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 外陰腔不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 外陰腔そう痒症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 膣ポリープ | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 閉経関連症状 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 4 | (0.6) | 5 | 0.6 |
| 萎縮性外陰腔炎 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 閉経期症状 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 閉経後出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 卵巣および卵管障害 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 卵巣嚢胞 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 多嚢胞性卵巣 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 卵管水腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 生殖器系障害NEC | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 骨盤痛 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 性器発疹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 生殖器痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 子宮頸部障害 (感染および炎症を除く) | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 子宮頸部上皮異形成 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 子宮頸部白斑症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 子宮頸部びらん | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 性機能および生殖能障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 性交困難 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 勃起不全 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精巣および精巣上体障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精巣腫瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 精巣痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 精巣障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 女性生殖器系感染および炎症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 子宮の炎症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 前立腺障害 (感染および炎症を除く) | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 陰囊および陰茎障害 (感染および炎症を除く) | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 陰囊痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 臨床検査 | 93 | (7.1) | 118 | 6.9 | 49 | (7.5) | 67 | 8.1 |
| 肝胆道系検査 | 16 | (1.2) | 17 | 1.0 | 11 | (1.7) | 15 | 1.8 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 肝酵素上昇 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| トランスアミンナーゼ上昇 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 消化管検査 | 13 | (1.0) | 15 | 0.9 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| リパーゼ増加 | 11 | (0.8) | 11 | 0.6 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| アミラーゼ増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 胃内pH | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 膵酵素増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 蛋白および化学的検査NEC | 13 | (1.0) | 13 | 0.8 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| C-反応性蛋白増加 | 13 | (1.0) | 13 | 0.8 | 5 | (0.8) | 5 | 0.6 |
| 心血管系検査 (酵素検査を除く) | 10 | (0.8) | 12 | 0.7 | 7 | (1.1) | 7 | 0.8 |
| QRS軸異常 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 心拍数増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N | (%) | E | R | Placebo N | (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|------------------|--------|----|-----|--------------|--------|---|-----|
| 血圧異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血圧上昇 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 6 | (0.9) | 6 | 0.7 |
| 血圧低下 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心雑音 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心電図S T部分下降 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心電図T波逆転 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心電図T波振幅減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脈拍異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心電図異常T波 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脂質検査 | 9 | (0.7) | 16 | 0.9 | 4 | (0.6) | 5 | 0.6 |
| 高比重リポ蛋白減少 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | | |
| 血中コレステロール増加 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 脂質増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 超低比重リポ蛋白増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 内分泌検査 (性ホルモン検査を含む) | 8 | (0.6) | 10 | 0.6 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 血中カルシトニン増加 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| サイロキシン増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 遊離サイロキシン増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 3 | (0.5) | 4 | 0.5 |
| 体重減少 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 体重増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| ボディ・マス・インデックス減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 呼吸数増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 体温上昇 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 酵素検査NEC | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 8 | (1.2) | 8 | 1.0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 7 | (1.1) | 7 | 0.8 |
| 酵素濃度増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎尿路系検査および尿検査 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 糸球体濾過率減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 尿中白血球 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 尿中血陽性 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 微生物学のおよび血清学的検査 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| H I V検査陽性 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ヘリコバクター検査陽性 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血液学的検査 (血液型検査を含む) | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 5 | 0.6 |
| ヘモグロビン減少 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血液学的検査異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ヘマトクリット増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| ヘモグロビン増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 赤血球数増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 赤血球分布幅増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 検査、画像および病理組織学的検査NEC | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| スマア試験 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 前癌細胞陽性 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 内視鏡検査 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 細胞遺伝学的検査 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 前立腺特異性抗原増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 水分、電解質および無機質検査 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 血中カリウム増加 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血中カルシウム減少 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血清フェリチン減少 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中ナトリウム増加 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中鉄減少 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 生殖器および乳房検査 (ホルモン検査を除く) | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 乳房生検 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 代謝、栄養学および血液ガス検査 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 血中尿酸増加 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ビタミンD減少 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系および軟部組織検査 (酵素検査を除く) | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 関節鏡検査 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 免疫学およびアレルギー検査 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 抗核抗体陽性 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血管障害 | 90 (6.9) | 97 | 5.7 | 45 (6.9) | 50 | 6.0 |
| 高血圧性血管障害 | 42 (3.2) | 42 | 2.5 | 28 (4.3) | 32 | 3.9 |
| 高血圧 | 40 (3.1) | 40 | 2.3 | 27 (4.1) | 31 | 3.7 |
| 高血圧緊急症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 本態性高血圧症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 高血圧クリーゼ | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 19 (1.5) | 21 | 1.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 低血圧 | 10 (0.8) | 11 | 0.6 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 起立性低血圧 | 8 (0.6) | 9 | 0.5 | 0 | | |
| 循環虚脱 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血管障害NEC | 9 (0.7) | 10 | 0.6 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| ほてり | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 潮紅 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 末梢静脈疾患 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 末梢冷感 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 大動脈硬化症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 動脈硬化症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| レイノー現象 | 0 | | | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 血管性出血障害 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 血腫 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 静脈瘤 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 0 | | |
| 静脈瘤 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 0 | | |
| 塞栓症および血栓症 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 血栓症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血栓性静脈炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 深部静脈血栓症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血管感染および炎症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 静脈炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 動脈炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| リンパ管障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| リンパ浮腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心臓障害 | 54 (4.1) | 62 | 3.6 | 33 (5.0) | 44 | 5.3 |
| 不整脈 | 32 (2.5) | 38 | 2.2 | 17 (2.6) | 21 | 2.5 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 心房細動 | 6 (0.5) | 9 | 0.5 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| 第一度房室ブロック | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 頻脈 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 左脚ブロック | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 洞性頻脈 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 不整脈 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 右脚ブロック | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 結節性調律 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 徐脈 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 上室性期外収縮 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心室内伝導障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心粗動 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心房粗動 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心房頻脈 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 第二度房室ブロック | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 洞性徐脈 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 房室ブロック | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心障害、徴候および症状NEC | 12 (0.9) | 12 | 0.7 | 8 (1.2) | 10 | 1.2 |
| 動悸 | 10 (0.8) | 10 | 0.6 | 6 (0.9) | 8 | 1.0 |
| 心血管障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 高血圧性心疾患 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 冠動脈障害 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 7 (1.1) | 8 | 1.0 |
| 急性心筋梗塞 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 狭心症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 冠動脈狭窄 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 冠動脈硬化症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 不安定狭心症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 冠動脈疾患 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心筋梗塞 | 0 | | | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 心臓弁膜障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 大動脈弁硬化症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 三尖弁閉鎖不全症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心筋障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 左室肥大 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心拡大 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心筋炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心筋症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心臓新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心膜嚢胞 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心膜障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 心膜疾患 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 46 (3.5) | 52 | 3.0 | 25 (3.8) | 27 | 3.3 |
| 良性皮膚新生物 | 10 (0.8) | 14 | 0.8 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| メラノサイト性母斑 | 7 (0.5) | 8 | 0.5 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| アクトロルドン | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脂漏性角化症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 異形成母斑 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 化膿性肉芽腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 良性女性生殖器系新生物 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|---|-----|------------------|---|-----|
| 子宮平滑筋腫 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 卵巣腺腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性軟部組織新生物 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 脂肪腫 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 平滑筋腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の乳房新生物 (乳頭を含む) | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 乳管内増殖性病変 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 浸潤性乳管癌 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乳癌 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乳腺上皮内小葉癌 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 葉状腫瘍 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 悪性および詳細不明の皮膚新生物 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 基底細胞癌 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 悪性黒色腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚の新生物 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 表皮内悪性黒色腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 消化器の良性新生物 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 大腸腺腫 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 扁平上皮癌 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性肝胆道系新生物 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 肝臓血管腫 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 良性内分泌新生物 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 甲状腺の良性新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性副甲状腺腫瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性乳房新生物 (乳頭を含む) | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 乳房の良性新生物 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| その他および部位不明の良性新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 線維腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性腺腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 悪性および詳細不明の肝胆道系新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 肝新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 子宮頸部癌第0期 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の消化管新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 消化管間質性腫瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 前立腺癌 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の内分泌新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乳頭様甲状腺癌 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の軟部組織新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 隆起性皮膚線維肉腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 良性骨格系新生物 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 骨血管腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性および詳細不明の神経系新生物 N E C | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 悪性および詳細不明の腎尿路系新生物 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿路新生物 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼球新生物 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼瞼血管腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 形質細胞新生物 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| パラプロテイン血症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 白血病 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ヘアリー細胞白血病 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 良性腎尿路系新生物 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎血管筋脂肪腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 耳および迷路障害 | 45 (3.4) | 56 | 3.3 | 24 (3.7) | 29 | 3.5 |
| 内耳および第8脳神経障害 | 22 (1.7) | 26 | 1.5 | 18 (2.7) | 22 | 2.7 |
| 回転性めまい | 17 (1.3) | 17 | 1.0 | 12 (1.8) | 13 | 1.6 |
| 耳鳴 | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 3 | 0.4 |
| 頭位性回転性めまい | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| メニエール病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 乗物酔い | 0 | | | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 耳部障害 NEC | 15 (1.1) | 16 | 0.9 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 耳痛 | 12 (0.9) | 13 | 0.8 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 耳不快感 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 耳閉 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 中耳障害 (先天性障害を除く) | 6 (0.5) | 7 | 0.4 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 耳管機能障害 | 4 (0.3) | 5 | 0.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 耳管障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 鼓膜障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 聴覚障害 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 感音性難聴 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 聴力低下 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 突発性難聴 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 聴覚過敏 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 難聴 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 外耳障害 (先天性障害を除く) | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 耳垢栓塞 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 耳垢分泌過多 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肝胆道系障害 | 44 (3.4) | 56 | 3.3 | 13 (2.0) | 14 | 1.7 |
| 胆嚢障害 | 31 (2.4) | 38 | 2.2 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 胆石症 | 23 (1.8) | 24 | 1.4 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 急性胆嚢炎 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 胆嚢炎 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胆嚢障害 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 慢性胆嚢炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胆道ジスキネジア | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 肝および肝胆道系障害 | 13 (1.0) | 16 | 0.9 | 9 (1.4) | 9 | 1.1 |
| 脂肪肝 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 7 (1.1) | 7 | 0.8 |
| 肝機能異常 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 肝嚢胞 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肝臓痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (<0.1) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 肉芽腫性肝疾患 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 非アルコール性脂肪性肝疾患 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 門脈血栓症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胆管系障害 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胆管結石 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 胆道仙痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 眼障害 | 44 (3.4) | 58 | 3.4 | 24 (3.7) | 31 | 3.7 |
| 視覚障害 | 14 (1.1) | 17 | 1.0 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 霧視 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 近視 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 複視 | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 光視症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 視力障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 不同視 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乱視 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 閃輝暗点 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼部感染、刺激症状および炎症 | 8 | (0.6) | 10 | 0.6 | 7 | (1.1) | 10 | 1.2 |
| 眼そう痒症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| マイボーム腺機能不全 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼のアレルギー | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼脂 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼充血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼瞼湿疹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼瞼腫脹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 結膜刺激 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 角膜炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼の炎症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 眼刺激 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼瞼炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼瞼紅斑 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 結膜充血 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 潰瘍性角膜炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼部障害NEC | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 6 | (0.9) | 6 | 0.7 |
| ドライアイ | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 眼瞼障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 流涙増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼部不快感 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 7 | (0.5) | 8 | 0.5 | 3 | (0.5) | 4 | 0.5 |
| 白内障 | 6 | (0.5) | 7 | 0.4 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 眼球乾燥症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼瞼外反 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 翼状片 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 緑内障および高眼圧症 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 緑内障 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 眼部構造変化、沈着および変性NEC | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 黄斑変性 | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 硝子体剥離 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 眼部出血および血管障害NEC | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 虚血性視神経症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼瞼血腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 結膜出血 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 網膜症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 網膜血管瘤 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼球感覚神経障害NEC | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼精疲労 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼神経筋障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼瞼痙攣 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎および尿路障害 | 41 | (3.1) | 51 | 3.0 | 22 | (3.4) | 24 | 2.9 |
| 尿路系徴候および症状 | 26 | (2.0) | 29 | 1.7 | 8 | (1.2) | 9 | 1.1 |
| 排尿困難 | 9 | (0.7) | 11 | 0.6 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 血尿 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎臓痛 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 着色尿 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 頻尿 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹圧性尿失禁 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 腎仙痛 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 尿意切迫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿臭異常 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿流量減少 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 夜間頻尿 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 膀胱痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 多尿 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿失禁 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿閉 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿石症 | 11 (0.8) | 12 | 0.7 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 腎結石症 | 8 (0.6) | 8 | 0.5 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 尿路結石 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 尿管結石症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腎障害 (腎症を除く) | 7 (0.5) | 9 | 0.5 | 7 (1.1) | 8 | 1.0 |
| 急性腎障害 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎嚢胞 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 腎拡張症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腎機能障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 水腎症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 慢性腎臓病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 高血圧性腎症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 膀胱および膀胱頸部障害 (結石を除く) | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 非感染性膀胱炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 尿道障害 (結石を除く) | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 非感染性尿道炎 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 35 (2.7) | 37 | 2.2 | 16 (2.4) | 21 | 2.5 |
| 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 24 (1.8) | 25 | 1.5 | 10 (1.5) | 11 | 1.3 |
| 貧血 | 19 (1.5) | 20 | 1.2 | 9 (1.4) | 10 | 1.2 |
| 鉄欠乏性貧血 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 悪性貧血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 失血性貧血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 低色素性貧血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 汎血球減少症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| リンパ節症 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 脾機能亢進 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 脾腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 脾臓出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 白血球障害 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 白血球増加症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 好酸球増加症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血小板障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 血小板減少症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 赤血球障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 赤血球増加症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 小赤血球症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 免疫系障害 | 28 (2.1) | 28 | 1.6 | 21 (3.2) | 23 | 2.8 |
| アレルギー性疾患 | 27 (2.1) | 27 | 1.6 | 21 (3.2) | 23 | 2.8 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|-----|------------------|----|-----|
| 季節性アレルギー | 15 (1.1) | 15 | 0.9 | 14 (2.1) | 14 | 1.7 |
| 過敏症 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 節足動物咬傷アレルギー | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 食物アレルギー | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 薬物過敏症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ゴム過敏症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 節足動物刺傷アレルギー | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| ダニアレルギー | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 複合アレルギー | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 免疫障害NEC | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 免疫反応 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 外科および内科処置 | 18 (1.4) | 19 | 1.1 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| 頭頸部治療手技 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 歯科手術 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 抜歯 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 歯科インプラント埋込み | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 副鼻腔手術 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 治療の手技および補助療法NEC | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| ポリープ切除 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脊髄麻酔 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 嚢胞切除 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚および皮下組織治療手技 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| アクロコルドン切除 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 皮膚新生物切除 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 肝胆道系治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胆嚢切除 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼科治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 緑内障手術 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 骨および関節治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 滑液嚢腫切除 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 股関節手術 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 人工骨挿入 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 産婦人科治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 人工流産 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 卵巣手術 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 消化管治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 胃バイパス | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹壁形成 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 椎間板手術 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 軟部組織治療手技 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 脂肪腫切除 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 内分泌障害 | 14 (1.1) | 16 | 0.9 | 6 (0.9) | 7 | 0.8 |
| 甲状腺障害 | 13 (1.0) | 15 | 0.9 | 6 (0.9) | 6 | 0.7 |
| 甲状腺機能低下症 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 4 (0.6) | 4 | 0.5 |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 甲状腺腫 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 甲状腺腫瘍 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 甲状腺嚢腫 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 原発性甲状腺機能亢進症 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 副腎障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 副腎皮質機能亢進症 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 性腺機能の内分泌性障害 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|---|-----|------------------|---|-----|
| 性腺機能低下 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 社会環境 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 加齢因子 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 閉経 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 経済および居住環境問題 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 職場でのストレス | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血縁問題 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 家庭内ストレス | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 生活スタイル問題 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 寝たきり | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | |
| 流産および死産 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 自然流産 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 流産 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 妊娠時母体合併症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| つわり | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 異所性妊娠 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 先天性代謝および栄養障害 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 5型高脂血症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| ジルベール症候群 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 先天性筋骨格系および結合組織障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 彎曲手根 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 先天性皮膚および皮下組織異常 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮様嚢腫 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 製品の問題 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 医療機器に関する問題 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 医療機器圧出 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:26 - taesummary.sas/taesumot.txt

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|--------------------------------------|----------------------|------|-------|------------------|-----|-------|
| Number of subjects | 1306 | | | 655 | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 1706.1 | | | 829.6 | | |
| Events | 926 (70.9) | 4848 | 284.2 | 295 (45.0) | 885 | 106.7 |
| 胃腸障害 | 872 (66.8) | 3690 | 216.3 | 233 (35.6) | 543 | 65.5 |
| 悪心 | 550 (42.1) | 1017 | 59.6 | 100 (15.3) | 126 | 15.2 |
| 下痢 | 359 (27.5) | 659 | 38.6 | 82 (12.5) | 112 | 13.5 |
| 嘔吐 | 283 (21.7) | 560 | 32.8 | 33 (5.0) | 41 | 4.9 |
| 便秘 | 259 (19.8) | 333 | 19.5 | 49 (7.5) | 58 | 7.0 |
| 消化不良 | 123 (9.4) | 164 | 9.6 | 18 (2.7) | 24 | 2.9 |
| おくび | 108 (8.3) | 134 | 7.9 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 腹痛 | 105 (8.0) | 140 | 8.2 | 21 (3.2) | 22 | 2.7 |
| 上腹部痛 | 103 (7.9) | 147 | 8.6 | 25 (3.8) | 27 | 3.3 |
| 腹部膨満 | 86 (6.6) | 123 | 7.2 | 27 (4.1) | 37 | 4.5 |
| 胃食道逆流性疾患 | 65 (5.0) | 73 | 4.3 | 16 (2.4) | 17 | 2.0 |
| 鼓腸 | 58 (4.4) | 76 | 4.5 | 20 (3.1) | 21 | 2.5 |
| 腹部不快感 | 47 (3.6) | 64 | 3.8 | 8 (1.2) | 8 | 1.0 |
| 胃炎 | 36 (2.8) | 52 | 3.0 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 口内乾燥 | 19 (1.5) | 19 | 1.1 | 6 (0.9) | 7 | 0.8 |
| 胃酸過多 | 18 (1.4) | 35 | 2.1 | 3 (0.5) | 5 | 0.6 |
| 下腹部痛 | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 痔核 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃腸障害 | 5 (0.4) | 7 | 0.4 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 過敏性腸症候群 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 逆流性胃炎 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 直腸出血 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 排便回数増加 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 3 (0.5) | 3 | 0.4 |
| 消化器痛 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 心窩部不快感 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| 大腸炎 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 吐き戻し | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 軟便 | 3 (0.2) | 4 | 0.2 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| レッチング | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胃腸音異常 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃排出不全 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 食道炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| クローン病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 異常便 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 胃ポリープ | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 下部消化管出血 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 気腹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 急性膵炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 空気嚥下 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血栓性痔核 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 血便排泄 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 2 | 0.2 |
| 呼気臭 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 好酸球性胃腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 歯肉痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 痔出血 | 1 (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 十二指腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 小腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 消化管運動過剰 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:30 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----|------|---------|--------|-----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 消化管運動障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食道痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸穿孔 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 排便回数減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹部圧痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 変色便 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 便意切迫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 便通不規則 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 裂孔ヘルニア | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 嚙下痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肛門周囲痛 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 肛門直腸不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 炎症性腸疾患 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 口の錯感覚 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 食中毒 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 3 | 0.4 |
| 非感染性歯肉炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹膜炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 慢性胃炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経系障害 | 174 | (13.3) | 323 | 18.9 | 42 | (6.4) | 71 | 8.6 |
| 頭痛 | 86 | (6.6) | 185 | 10.8 | 27 | (4.1) | 32 | 3.9 |
| 浮動性めまい | 53 | (4.1) | 68 | 4.0 | 10 | (1.5) | 19 | 2.3 |
| 味覚不全 | 17 | (1.3) | 22 | 1.3 | 4 | (0.6) | 11 | 1.3 |
| 味覚障害 | 9 | (0.7) | 10 | 0.6 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 片頭痛 | 8 | (0.6) | 10 | 0.6 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 錯感覚 | 4 | (0.3) | 6 | 0.4 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 振戦 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 傾眠 | 2 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 失神寸前の状態 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 嗜眠 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 異痛症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 後頭神経痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 失神 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 神経痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 睡眠の質低下 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 体位性めまい | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 知覚過敏 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 注意力障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 平衡障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 無嗅覚 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 嗅覚錯誤 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 視野欠損 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 部分発作 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 162 | (12.4) | 252 | 14.8 | 60 | (9.2) | 104 | 12.5 |
| 疲労 | 56 | (4.3) | 64 | 3.8 | 13 | (2.0) | 14 | 1.7 |
| 無力症 | 29 | (2.2) | 41 | 2.4 | 3 | (0.5) | 4 | 0.5 |
| 早期満腹 | 26 | (2.0) | 26 | 1.5 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 注射部位内出血 | 23 | (1.8) | 26 | 1.5 | 24 | (3.7) | 32 | 3.9 |
| 注射部位疼痛 | 18 | (1.4) | 23 | 1.3 | 15 | (2.3) | 20 | 2.4 |
| 注射部位そう痒感 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 倦怠感 | 6 | (0.5) | 7 | 0.4 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 疼痛 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 0 | | | |
| 空腹 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 注射部位腫瘍 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:30 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----|------|---------|-------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 注射部位血腫 | 3 | (0.2) | 7 | 0.4 | 4 | (0.6) | 12 | 1.4 |
| 発熱 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 悪寒 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 異物感 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 注射部位炎症 | 2 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 注射部位紅斑 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 注射部位出血 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 注射部位知覚異常 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 注射部位反応 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 不明確な障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 離脱症候群 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胸部不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 苦悶感 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 口渇 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 注射部位硬結 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 注射部位腫脹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 熱感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 末梢性浮腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 穿刺部位疼痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 適用部位内出血 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 末梢腫脹 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 代謝および栄養障害 | 145 | (11.1) | 177 | 10.4 | 30 | (4.6) | 36 | 4.3 |
| 食欲減退 | 120 | (9.2) | 134 | 7.9 | 21 | (3.2) | 25 | 3.0 |
| 食物渴望 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 低血糖 | 5 | (0.4) | 10 | 0.6 | 3 | (0.5) | 4 | 0.5 |
| 食物嫌悪 | 4 | (0.3) | 6 | 0.4 | 0 | | | |
| 食欲亢進 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 満腹感如 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 高リパーゼ血症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 痛風 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 鉄欠乏 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| ビタミンB群欠乏 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 栄養障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 過食 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 高コレステロール血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脂質異常症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食後低血糖 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 多飲症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乳製品不耐症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 高脂血症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 脱水 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 葉酸欠乏 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染症および寄生虫症 | 68 | (5.2) | 90 | 5.3 | 23 | (3.5) | 31 | 3.7 |
| 胃腸炎 | 31 | (2.4) | 43 | 2.5 | 14 | (2.1) | 16 | 1.9 |
| インフルエンザ | 9 | (0.7) | 13 | 0.8 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| ウイルス性胃腸炎 | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 2 | (0.3) | 3 | 0.4 |
| 上咽頭炎 | 4 | (0.3) | 5 | 0.3 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 上気道感染 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 3 | 0.4 |
| 感染性下痢 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| ウイルス性消化管感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 外陰腔真菌感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 気管支炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 結膜炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 口腔ウイルス感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 喉頭炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 細菌性大腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎盂腎炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 単純ヘルペス | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 敗血症症候群 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹部膿瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹膜炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 扁桃炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 陸感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| トキソプラズマ症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 鼻炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 62 | (4.7) | 77 | 4.5 | 16 | (2.4) | 19 | 2.3 |
| 脱毛症 | 27 | (2.1) | 28 | 1.6 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| そう痒症 | 7 | (0.5) | 7 | 0.4 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 多汗症 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 発疹 | 4 | (0.3) | 7 | 0.4 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 男性型多毛症 | 3 | (0.2) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| そう痒性皮疹 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚乾燥 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚灼熱感 | 2 | (0.2) | 7 | 0.4 | 0 | | | |
| 冷汗 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 蕁麻疹 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| びまん性脱毛症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 湿疹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 多毛症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚刺激 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚臭異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚変色 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 毛髪成長異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 紅斑 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 寝汗 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 斑状出血 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚反応 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 臨床検査 | 42 | (3.2) | 46 | 2.7 | 13 | (2.0) | 14 | 1.7 |
| リパーゼ増加 | 10 | (0.8) | 10 | 0.6 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肝酵素上昇 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中カルシトニン増加 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 高比重リポ蛋白減少 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 体重減少 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| C-反応性蛋白増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 心拍数増加 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| アミラーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| スミア試験 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| ボディ・マス・インデックス減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胃内pH | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血圧低下 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血中カリウム増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 酵素濃度増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心電図T波振幅減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 体重増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 膵酵素増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| トランスアミンナーゼ上昇 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血中鉄減少 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 体温上昇 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 精神障害 | 35 | (2.7) | 43 | 2.5 | 17 | (2.6) | 21 | 2.5 |
| 不眠症 | 11 | (0.8) | 11 | 0.6 | 6 | (0.9) | 6 | 0.7 |
| 抑うつ気分 | 8 | (0.6) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 不安 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | | |
| 易刺激性 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| うつ病 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| リビドー減退 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 睡眠障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 快感消失 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 感情障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 自殺念慮 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 3 | 0.4 |
| 失見当識 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 初期不眠症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 神経過敏 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 無感情 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 落ち着きのなさ | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 激越 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 持続性抑うつ障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 睡眠時驚愕 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精神症状 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 転換性障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 22 | (1.7) | 29 | 1.7 | 7 | (1.1) | 13 | 1.6 |
| 筋肉痛 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 1 | (0.2) | 5 | 0.6 |
| 筋痙縮 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 四肢痛 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 関節痛 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 筋力低下 | 2 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 背部痛 | 2 | (0.2) | 5 | 0.3 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋骨格不快感 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋攣縮 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 頸部痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 側腹部痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脊椎関節障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 線維筋痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 足変形 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 22 | (1.7) | 25 | 1.5 | 4 | (0.6) | 6 | 0.7 |
| 過量投与 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 注射に伴う反応 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 転倒 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 偶発的過量投与 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 誤用量投与 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 挫傷 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 3 | (0.5) | 5 | 0.6 |
| 処置後合併症 | 2 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 投与に伴う反応 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 処置による悪心 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 投薬過誤 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肉離れ | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 縫合関連合併症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 靭帯捻挫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 18 | (1.4) | 22 | 1.3 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 胆石症 | 8 | (0.6) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 急性胆嚢炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 胆嚢障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 肝臓痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 | (<0.1) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 脂肪肝 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 胆管結石 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胆道ジスキネジア | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胆嚢炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 慢性胆嚢炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血管障害 | 16 | (1.2) | 16 | 0.9 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 起立性低血圧 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 低血圧 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 高血圧 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 潮紅 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 末梢冷感 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| ほてり | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 動脈炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 本態性高血圧症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼吸困難 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| しゃっくり | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 咳嗽 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 鼻出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 呼吸障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心臓障害 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 動悸 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 頻脈 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 心房頻脈 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 洞性頻脈 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 第一度房室ブロック | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 不整脈 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:30 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 腎および尿路障害 | 9 | (0.7) | 10 | 0.6 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 排尿困難 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 急性腎障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎結石症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎仙痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 尿臭異常 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 尿路結石 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎機能障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 慢性腎臓病 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 夜間頻尿 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 生殖系および乳房障害 | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 4 | (0.6) | 6 | 0.7 |
| 不規則月経 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 月経過多 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳頭痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 陰出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 月経困難症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 月経前痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳房腫瘍 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 乳房線維化 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 耳および迷路障害 | 6 | (0.5) | 7 | 0.4 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 回転性めまい | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 耳痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 頭位性回転性めまい | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 眼障害 | 5 | (0.4) | 6 | 0.4 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| ドライアイ | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 眼精疲労 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 近視 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 視力障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 霧視 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乱視 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 貧血 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 血小板減少症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 好酸球増加症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| リンパ節症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 消化管間質性腫瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 新生物 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乳腺上皮内小葉癌 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 社会環境 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 寝たきり | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 内分泌障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 甲状腺腫瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 免疫系障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 過敏症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

3: Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----|------|---------|-------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 1306 | | | | 655 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 1706.1 | | | | 829.6 | | | |
| Events | 143 | (10.9) | 242 | 14.2 | 44 | (6.7) | 68 | 8.2 |
| 胃腸障害 | 58 | (4.4) | 88 | 5.2 | 4 | (0.6) | 8 | 1.0 |
| 下痢 | 23 | (1.8) | 26 | 1.5 | 3 | (0.5) | 4 | 0.5 |
| 嘔吐 | 20 | (1.5) | 22 | 1.3 | 0 | | | |
| 上腹部痛 | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 0 | | | |
| 悪心 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腹痛 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 便秘 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 下腹部痛 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 歯痛 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| おくび | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| イレウス | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胃酸過多 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 気腹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 鼓腸 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 好酸球性胃腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 痔瘻 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 十二指腸潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 小腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化器痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化不良 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸穿孔 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腸の軸捻転 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 裂孔ヘルニア | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹部膨満 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染症および寄生虫症 | 34 | (2.6) | 44 | 2.6 | 12 | (1.8) | 14 | 1.7 |
| 胃腸炎 | 10 | (0.8) | 10 | 0.6 | 0 | | | |
| ブドウ球菌感染 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 虫垂炎 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 耳感染 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 蜂巣炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| E型肝炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| アストルウイルス性胃腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| インフルエンザ | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 下気道感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 気管支炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血腫感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 喉頭炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 骨髄炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 細菌性大腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 細菌性陰症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 上咽頭炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 穿孔性虫垂炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 足部白癬 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 帯状疱疹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified

PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:32 - taesummary.sas/taesumsevot.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 尿路感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 膿瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹部膿瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹膜炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ウイルス感染 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| ウイルス性髄膜炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染性関節炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 好中球減少性敗血症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 歯膿瘍 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 上気道感染 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 蓄膿 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 敗血症性ショック | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺炎 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 神経系障害 | 14 | (1.1) | 15 | 0.9 | 4 | (0.6) | 6 | 0.7 |
| 頭痛 | 8 | (0.6) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 浮動性めまい | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 傾眠 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 坐骨神経痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 失語症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 失神 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 虚血性脳卒中 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経圧迫 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 片頭痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肝胆道系障害 | 12 | (0.9) | 16 | 0.9 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 胆石症 | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 急性胆嚢炎 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 胆嚢炎 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脂肪肝 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 | (0.9) | 14 | 0.8 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 関節脱臼 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 顔面骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 交通事故 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 四肢損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 処置による疼痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 処置後出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 足関節部骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 背部損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 半月板損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚裂傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肋骨骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脛骨骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 靱帯断裂 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 靱帯捻挫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 手首関節骨折 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 銃創 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 | (0.7) | 10 | 0.6 | 7 | (1.1) | 9 | 1.1 |
| 背部痛 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 変形性関節症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 関節痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:32 - taesummary.sas/taesumsevt.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|---------|-------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 筋緊張 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 椎間板変性症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋骨格痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 全身性強皮症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 椎間板突出 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 | (0.5) | 8 | 0.5 | 4 | (0.6) | 5 | 0.6 |
| そう痒症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| そう痒性皮疹 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 接触皮膚炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 多汗症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 脱毛症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 発疹 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 男性型多毛症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 | (0.5) | 6 | 0.4 | 0 | | | |
| 発熱 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 疲労 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 無力症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 臨床検査 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | | |
| H I V検査陽性 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| リパーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肝酵素上昇 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心電図T波振幅減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 体重減少 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血管障害 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| ほてり | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 高血圧緊急症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 循環虚脱 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 低血圧 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血腫 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 耳および迷路障害 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 回転性めまい | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| メニエール病 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 耳管機能障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 難聴 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | (0.3) | 6 | 0.4 | 0 | | | |
| コレステリン沈着症 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 栄養障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脱水 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 低カリウム血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 失血性貧血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 貧血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脾臓出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| リンパ節症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血小板減少症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 汎血球減少症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:32 - taesummary.sas/taesumsevt.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary -
on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 心臓障害 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 4 | (0.6) | 4 | 0.5 |
| 急性心筋梗塞 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心房頻脈 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 不安定狭心症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心筋梗塞 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 心筋症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精神障害 | 3 | (0.2) | 5 | 0.3 | 4 | (0.6) | 5 | 0.6 |
| うつ病 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| ストレス | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 自殺念慮 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 2 | 0.2 |
| 双極性障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大うつ病 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 悪夢 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 自殺企図 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺塞栓症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 喘息 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 機能不全性子宮出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 子宮出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞および ポリープを含む） | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 前立腺癌 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乳癌 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 乳管内増殖性病変 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 外科および内科処置 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃バイパス | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 人工骨挿入 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎および尿路障害 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎結石症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿管結石症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 自然流産 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 免疫系障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 過敏症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 潰瘍性角膜炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:32 - taesummary.sas/taesumsevot.txt

4: Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----|-----|---------|--------|----|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 1306 | | | | 655 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 1706.1 | | | | 829.6 | | | |
| Events | 128 | (9.8) | 164 | 9.6 | 42 | (6.4) | 53 | 6.4 |
| 感染症および寄生虫症 | 27 | (2.1) | 27 | 1.6 | 10 | (1.5) | 12 | 1.4 |
| 胃腸炎 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 0 | | | |
| 虫垂炎 | 5 | (0.4) | 5 | 0.3 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 腎盂腎炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| E型肝炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| RSウイルス感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| アストルウイルス性胃腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ブドウ球菌感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 医療機器関連感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 細菌性大腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 穿孔性虫垂炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸感染 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 蜂巣炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 扁桃炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ウイルス性髄膜炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| トキソプラズマ症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| ブドウ球菌性敗血症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染性関節炎 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 気道感染 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 好中球減少性敗血症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 蓄膿 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 尿路感染 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 敗血症性ショック | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺炎 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 胃腸障害 | 18 | (1.4) | 25 | 1.5 | 0 | | | |
| 嘔吐 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 腹痛 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 急性膵炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸炎 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 裂孔ヘルニア | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 悪心 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 下腹部痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 下痢 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 痔瘻 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 十二指腸潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 小腸炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 食道アカラシア | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 大腸穿孔 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腸の軸捻転 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腹部ヘルニア | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 便秘 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 17 | (1.3) | 21 | 1.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified

PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_1
04JUN2021:05:22:34 - taesummary.sas/taesumsaet.txt

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 胆石症 | 12 | (0.9) | 12 | 0.7 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胆嚢炎 | 4 | (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 急性胆嚢炎 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 胆管結石 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 | (0.8) | 11 | 0.6 | 5 | (0.8) | 6 | 0.7 |
| 変形性関節症 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 筋骨格痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋力低下 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 椎間板突出 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 椎間板変性症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 背部痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肋間筋肉痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肋軟骨炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 関節障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 9 | (0.7) | 9 | 0.5 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 乳管内増殖性病変 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 子宮頸部癌第0期 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 消化管間質性腫瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 浸潤性乳管癌 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 前立腺癌 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 乳頭様甲状腺癌 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 平滑筋腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 卵巣腺腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| ヘアリー細胞白血病 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 8 | (0.6) | 13 | 0.8 | 3 | (0.5) | 3 | 0.4 |
| 胸椎骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 交通事故 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 硬膜下血腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 処置による出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 処置後出血 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 足関節部骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 大腿骨骨折 | 1 | (<0.1) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 半月板損傷 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肋骨骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 橈骨骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脛骨骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 靭帯断裂 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 銃創 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経系障害 | 8 | (0.6) | 8 | 0.5 | 3 | (0.5) | 4 | 0.5 |
| 失語症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 神経圧迫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 中枢神経系に起因する回転性めまい | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 頭痛 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 特発性頭蓋内圧亢進症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脳梗塞 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脳神経障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 浮動性めまい | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:22:34 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----|----|-----|---------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 虚血性脳卒中 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 心因性発作 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 心臓障害 | 7 (0.5) | | 10 | 0.6 | 7 (1.1) | | 7 | 0.8 |
| 急性心筋梗塞 | 2 (0.2) | | 2 | 0.1 | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 心房細動 | 2 (0.2) | | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 冠動脈狭窄 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 心房頻脈 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 動悸 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 不安定狭心症 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 狭心症 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 心筋炎 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 心筋梗塞 | 0 | | | | 2 (0.3) | | 2 | 0.2 |
| 心筋症 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (0.4) | | 5 | 0.3 | 0 | | | |
| 非心臓性胸痛 | 2 (0.2) | | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 胸痛 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 血管ステント閉塞 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 発熱 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (0.3) | | 4 | 0.2 | 5 (0.8) | | 6 | 0.7 |
| 肺塞栓症 | 2 (0.2) | | 2 | 0.1 | 2 (0.3) | | 2 | 0.2 |
| 鼻茸 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 扁桃肥大 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 急性呼吸不全 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 胸膜炎 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 喘息 | 0 | | | | 2 (0.3) | | 2 | 0.2 |
| 耳および迷路障害 | 4 (0.3) | | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 回転性めまい | 3 (0.2) | | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| メニエール病 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 外科および内科処置 | 3 (0.2) | | 3 | 0.2 | 5 (0.8) | | 5 | 0.6 |
| 胃バイパス | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 胆嚢切除 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 椎間板手術 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 股関節手術 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 人工骨挿入 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 腹壁形成 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 眼障害 | 3 (0.2) | | 4 | 0.2 | 0 | | | |
| 虚血性視神経症 | 2 (0.2) | | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 複視 | 1 (<0.1) | | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.2) | | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 貧血 | 2 (0.2) | | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 脾臓出血 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (0.2) | | 3 | 0.2 | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |
| 機能不全性子宮出血 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 子宮出血 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 卵巣嚢胞 | 1 (<0.1) | | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 勃起不全 | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:22:34 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary -
 on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 精神障害 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 急性ストレス反応 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 自殺念慮 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 不安 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 自殺企図 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 自然流産 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 異所性妊娠 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 汗腺炎 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 光線角化症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎結石症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 尿路結石 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 痛風 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 低カリウム血症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 臨床検査 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| リパーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 体重増加 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血管障害 | 0 | | | | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 血腫 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 免疫系障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 過敏症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:22:34 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

5: Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|--------------------------------------|----------------------|-----|-----|------------------|----|-----|
| Number of subjects | 1306 | | | 655 | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 1706.1 | | | 829.6 | | |
| Events | 92 (7.0) | 123 | 7.2 | 20 (3.1) | 23 | 2.8 |
| 胃腸障害 | 59 (4.5) | 78 | 4.6 | 5 (0.8) | 5 | 0.6 |
| 悪心 | 22 (1.7) | 22 | 1.3 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 嘔吐 | 15 (1.1) | 15 | 0.9 | 0 | | |
| 下痢 | 9 (0.7) | 9 | 0.5 | 0 | | |
| 上腹部痛 | 6 (0.5) | 6 | 0.4 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 便秘 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 0 | | |
| 消化不良 | 3 (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | |
| おくび | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胃炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胃排出不全 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 腹痛 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 腹部膨満 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 急性膵炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 食道アカラシア | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 大腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 大腸穿孔 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腹部不快感 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 裂孔ヘルニア | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 直腸出血 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 精神障害 | 7 (0.5) | 7 | 0.4 | 3 (0.5) | 4 | 0.5 |
| うつ病 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| パニック発作 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 悪夢 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 易刺激性 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 感情障害 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 不安 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 抑うつ気分 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 激越 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 自殺念慮 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (0.4) | 5 | 0.3 | 2 (0.3) | 2 | 0.2 |
| 脱毛症 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| 発疹 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 皮膚灼熱感 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 蕁麻疹 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃腸炎 | 2 (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | |
| アストルウイルス性胃腸炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 腎盂腎炎 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 尿路感染 | 0 | | | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 神経系障害 | 4 (0.3) | 4 | 0.2 | 1 (0.2) | 1 | 0.1 |
| 頭痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |
| 片頭痛 | 1 (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified

PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:22:35 - taesummary.sas/taesumdiscot.txt

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

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 味覚不全 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 嗜眠 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 虚血性脳卒中 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 無力症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 疲労 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 3 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胆石症 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| 門脈血栓症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 眼障害 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 虚血性視神経症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 視力障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 硝子体剥離 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (0.2) | 3 | 0.2 | 0 | | | |
| 筋力低下 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 筋攣縮 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 椎間板突出 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | (0.2) | 4 | 0.2 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 交通事故 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 注射に伴う反応 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 脛骨骨折 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 靭帯断裂 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 挫傷 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 銃創 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 2 | (0.3) | 2 | 0.2 |
| 子宮平滑筋腫 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 前立腺癌 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 尿路新生物 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 葉状腫瘍 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 臨床検査 | 2 | (0.2) | 2 | 0.1 | 0 | | | |
| リパーゼ増加 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 肝酵素上昇 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 外科および内科処置 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 胃バイパス | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 血管障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 本態性高血圧症 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 耳および迷路障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 回転性めまい | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |
| 慢性腎臓病 | 1 | (<0.1) | 1 | 0.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:22:35 - taesummary.sas/taesumdiscot.txt

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

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----|---|---|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| リンパ節症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 肺塞栓症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心臓障害 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |
| 心筋症 | 0 | | | | 1 | (0.2) | 1 | 0.1 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:22:35 - taesummary.sas/taesumdiscot.txt

2.7.6.11.3 有害事象（日本人集団）に関する表

4373 試験の有害事象（日本人集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|-----|-------|---------|--------|----|-------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 67 | | | | 33 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 93.5 | | | | 45.3 | | | |
| Events | 59 | (88.1) | 256 | 273.8 | 30 | (90.9) | 96 | 211.8 |
| 胃腸障害 | 35 | (52.2) | 93 | 99.5 | 17 | (51.5) | 26 | 57.4 |
| 消化管微候および症状 | 22 | (32.8) | 50 | 53.5 | 5 | (15.2) | 8 | 17.6 |
| 悪心 | 13 | (19.4) | 19 | 20.3 | 2 | (6.1) | 2 | 4.4 |
| 嘔吐 | 7 | (10.4) | 14 | 15.0 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 腹部不快感 | 5 | (7.5) | 7 | 7.5 | 0 | | | |
| 上腹部痛 | 3 | (4.5) | 3 | 3.2 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 消化不良 | 2 | (3.0) | 4 | 4.3 | 0 | | | |
| 腹部膨満 | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| おくび | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 軟便 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 腹痛 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 3 | 6.6 |
| 消化管運動および排泄障害 | 20 | (29.9) | 32 | 34.2 | 7 | (21.2) | 8 | 17.6 |
| 便秘 | 11 | (16.4) | 11 | 11.8 | 3 | (9.1) | 3 | 6.6 |
| 下痢 | 9 | (13.4) | 18 | 19.3 | 4 | (12.1) | 4 | 8.8 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 消化管運動過剰 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 消化管炎症性疾患 | 3 | (4.5) | 3 | 3.2 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 胃炎 | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 虚血性大腸炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 口腔内軟部組織疾患 | 1 | (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| 口唇炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 口内炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 歯牙および歯肉の状態 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 6 | (18.2) | 6 | 13.2 |
| 齲歯 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 6 | (18.2) | 6 | 13.2 |
| 消化管の状態NEC | 1 | (1.5) | 2 | 2.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 胃腸障害 | 1 | (1.5) | 2 | 2.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 消化管血行障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 痔核 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 舌疾患 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 舌痛 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 良性消化管新生物 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 胃ポリープ | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 消化管狭窄および閉塞 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| イレウス | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 消化管出血NEC | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 上部消化管出血 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 感染症および寄生虫症 | 35 | (52.2) | 66 | 70.6 | 17 | (51.5) | 29 | 64.0 |
| 詳細不明な感染体による感染症 | 32 | (47.8) | 59 | 63.1 | 16 | (48.5) | 27 | 59.6 |
| 上咽頭炎 | 24 | (35.8) | 42 | 44.9 | 11 | (33.3) | 18 | 39.7 |
| 胃腸炎 | 6 | (9.0) | 6 | 6.4 | 2 | (6.1) | 2 | 4.4 |
| 咽頭炎 | 3 | (4.5) | 3 | 3.2 | 2 | (6.1) | 2 | 4.4 |
| 歯肉炎 | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| 歯髄炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 上気道感染 | 1 | (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| 中耳炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 扁桃炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 感染性関節炎 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|------|------------------|---|------|
| 気管支炎 | 0 | | | 1 (3.0) | 2 | 4.4 |
| 鼻炎 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 膀胱炎 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| ウイルス感染症 | 5 (7.5) | 5 | 5.3 | 2 (6.1) | 2 | 4.4 |
| インフルエンザ | 5 (7.5) | 5 | 5.3 | 2 (6.1) | 2 | 4.4 |
| 細菌感染症 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| ヘリコバクター感染 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 丹毒 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 神経系障害 | 12 (17.9) | 19 | 20.3 | 3 (9.1) | 4 | 8.8 |
| 頭痛 | 7 (10.4) | 13 | 13.9 | 3 (9.1) | 3 | 6.6 |
| 頭痛 | 7 (10.4) | 13 | 13.9 | 3 (9.1) | 3 | 6.6 |
| 神経学的障害NEC | 5 (7.5) | 5 | 5.3 | 0 | | |
| 感覚鈍麻 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 浮動性めまい | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 神経痛 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 脊髄および神経根障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 頸髄神経根障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 頸腕症候群 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (14.9) | 12 | 12.8 | 5 (15.2) | 5 | 11.0 |
| 気道徴候および症状 | 7 (10.4) | 8 | 8.6 | 4 (12.1) | 4 | 8.8 |
| 上気道の炎症 | 5 (7.5) | 6 | 6.4 | 4 (12.1) | 4 | 8.8 |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 鼻漏 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 呼吸器系障害NEC | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 咳嗽 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 上気道障害 (感染を除く) | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 鼻茸 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 胸膜障害 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 胸膜炎 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (13.4) | 13 | 13.9 | 2 (6.1) | 3 | 6.6 |
| 全身障害NEC | 6 (9.0) | 8 | 8.6 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 倦怠感 | 4 (6.0) | 6 | 6.4 | 0 | | |
| 疲労 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 無力症 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 末梢腫脹 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 体温異常 | 2 (3.0) | 3 | 3.2 | 0 | | |
| 発熱 | 2 (3.0) | 3 | 3.2 | 0 | | |
| 投与部位反応 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 1 (3.0) | 2 | 4.4 |
| 注射部位硬結 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 注射部位内出血 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 穿刺部位疼痛 | 0 | | | 1 (3.0) | 2 | 4.4 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (13.4) | 9 | 9.6 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 表皮および皮膚異常 | 5 (7.5) | 5 | 5.3 | 0 | | |
| 湿疹 | 3 (4.5) | 3 | 3.2 | 0 | | |
| そう痒性皮疹 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 発疹 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 皮膚付属器状態 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 汗疹 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 角化および皮膚異常栄養性障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----|------|------------------|----|------|
| 過角化 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 血管浮腫および蕁麻疹 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 寒冷蕁麻疹 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 蕁麻疹 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 臨床検査 | 9 (13.4) | 10 | 10.7 | 3 (9.1) | 3 | 6.6 |
| 肝胆道系検査 | 1 (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 血液学的検査 (血液型検査を含む) | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| ヘモグロビン減少 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 酵素検査NEC | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 2 (6.1) | 2 | 4.4 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 2 (6.1) | 2 | 4.4 |
| 心血管系検査 (酵素検査を除く) | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 心電図ST部分下降 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 体重減少 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 腎尿路系検査および尿検査 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 蛋白および化学的検査NEC | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 内分泌検査 (性ホルモン検査を含む) | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 血中カルシトニン増加 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 微生物学および血清学的検査 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| ヘリコバクター検査陽性 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 消化管検査 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| リパーゼ増加 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (10.4) | 7 | 7.5 | 9 (27.3) | 10 | 22.1 |
| 関節障害 | 3 (4.5) | 3 | 3.2 | 4 (12.1) | 4 | 8.8 |
| 関節痛 | 3 (4.5) | 3 | 3.2 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 関節リウマチ | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 変形性関節症 | 0 | | | 2 (6.1) | 2 | 4.4 |
| 筋骨格系および結合組織障害NEC | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 5 (15.2) | 5 | 11.0 |
| 背部痛 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 5 (15.2) | 5 | 11.0 |
| 滑膜および滑液包障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 滑液嚢腫 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 腱、靭帯および軟骨障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 腱鞘炎 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 骨障害 (先天性障害および骨折を除く) | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 顎痛 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 代謝および栄養障害 | 7 (10.4) | 8 | 8.6 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 食欲および総合的栄養摂取障害 | 6 (9.0) | 6 | 6.4 | 0 | | |
| 食欲減退 | 6 (9.0) | 6 | 6.4 | 0 | | |
| プリンおよびピリミジン代謝障害 | 1 (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 痛風 | 1 (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 糖代謝障害 (糖尿病を含む) | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 2型糖尿病 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (9.0) | 6 | 6.4 | 5 (15.2) | 7 | 15.4 |
| 損傷NEC | 3 (4.5) | 3 | 3.2 | 2 (6.1) | 3 | 6.6 |
| 節足動物刺傷 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 節足動物咬傷 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 動物咬傷 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg N (%) | E | R | Placebo N (%) | E | R |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|---|-----|------------------|---|-----|
| 転倒 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 肉離れ | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 物理的要因による損傷 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 熱中症 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 熱疲労 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 2 (6.1) | 3 | 6.6 |
| 偶発的過量投与 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 2 (6.1) | 3 | 6.6 |
| 骨および関節損傷 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 足骨折 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 眼障害 | 2 (3.0) | 3 | 3.2 | 0 | | |
| 眼球感覚神経障害NEC | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 眼精疲労 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 眼部感染、刺激症状および炎症 | 1 (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 眼そう痒症 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 血管障害 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 血管感染および炎症 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 動脈炎 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 高血圧性血管障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 高血圧 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 血管障害NEC | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| ほてり | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 精神障害 | 2 (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | |
| 睡眠障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 睡眠障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 抑うつ性気分障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| うつ病 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 肝および肝胆道系障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 肝機能異常 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 脂肪肝 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 貧血 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 聴覚障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 突発性難聴 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 内耳および第8脳神経障害 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 耳鳴 | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 心臓障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 2 | 4.4 |
| 不整脈 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 1 (3.0) | 2 | 4.4 |
| 心房細動 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 右脚ブロック | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 第一度房室ブロック | 0 | | | 1 (3.0) | 1 | 2.2 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 月経周期および子宮出血障害 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |
| 不規則月経 | 1 (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term -
summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class High level group term Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------|--------|---|-----|----------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 免疫系障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| アレルギー性疾患 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 季節性アレルギー | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 尿路系徴候および症状 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 夜間頻尿 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified, PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class, high level group term and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event. MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:24:15 - taesummary.sas/taesumot.txt

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----|------|---------|--------|----|------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 67 | | | | 33 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 93.5 | | | | 45.3 | | | |
| Events | 35 | (52.2) | 85 | 90.9 | 9 | (27.3) | 15 | 33.1 |
| 胃腸障害 | 31 | (46.3) | 63 | 67.4 | 6 | (18.2) | 6 | 13.2 |
| 悪心 | 13 | (19.4) | 17 | 18.2 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 便秘 | 8 | (11.9) | 8 | 8.6 | 2 | (6.1) | 2 | 4.4 |
| 下痢 | 5 | (7.5) | 9 | 9.6 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 腹部不快感 | 5 | (7.5) | 6 | 6.4 | 0 | | | |
| 嘔吐 | 4 | (6.0) | 8 | 8.6 | 0 | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 消化不良 | 2 | (3.0) | 4 | 4.3 | 0 | | | |
| 腹部膨満 | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| おくび | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 胃ボリーブ | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 胃腸障害 | 1 | (1.5) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 消化管運動過剰 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 上腹部痛 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 軟便 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 | (7.5) | 5 | 5.3 | 2 | (6.1) | 3 | 6.6 |
| 倦怠感 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 注射部位硬結 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 注射部位内出血 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 疲労 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 無力症 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 穿刺部位疼痛 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 2 | 4.4 |
| 末梢腫脹 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (7.5) | 5 | 5.3 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 5 | (7.5) | 5 | 5.3 | 0 | | | |
| 臨床検査 | 4 | (6.0) | 4 | 4.3 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 血中カルシウム増加 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 体重減少 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| リパーゼ増加 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 神経系障害 | 3 | (4.5) | 3 | 3.2 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 浮動性めまい | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 0 | | | |
| 頭痛 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 胃腸炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 眼障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 眼精疲労 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 貧血 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
04JUN2021:05:24:16 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|----------|-----|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| 血管障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 動脈炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 不規則月経 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 肝胆道系障害 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 脂肪肝 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 腎および尿路障害 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 夜間頻尿 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |
| 蕁麻疹 | 0 | | | | 1 (3.0) | | 1 | 2.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

Relationship to trial product is based on assessment by investigator. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:24:16 - taesummary.sas/taesumrelot.txt

3: Severe adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----|---|---|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 67 | | | | 33 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 93.5 | | | | 45.3 | | | |
| Events | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 感染性関節炎 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:24:18 - taesummary.sas/taesumsevot.txt

4: Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 67 | | | | 33 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 93.5 | | | | 45.3 | | | |
| Events | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 2 | (6.1) | 2 | 4.4 |
| 胃腸障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 副鼻腔炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 感染性関節炎 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 胸膜炎 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:24:19 - taesummary.sas/taesumsaeot.txt

5: Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 1 Japanese population

| System organ class Preferred term | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---|-----|---------|--------|---|-----|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 67 | | | | 33 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 93.5 | | | | 45.3 | | | |
| Events | 2 | (3.0) | 2 | 2.1 | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 胃腸障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 虚血性大腸炎 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 食欲減退 | 1 | (1.5) | 1 | 1.1 | 0 | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |
| 蕁麻疹 | 0 | | | | 1 | (3.0) | 1 | 2.2 |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years, NEC: Not elsewhere classified
 PYE: The duration of the on-treatment period in years.

Adverse events with onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days. Sorted in descending order by system organ class and preferred term based, respectively, on the percentage of subjects in the Sema 2.4 mg arm experiencing at least one event.

MedDRA version 22.1

nn9536/nn9536-summary/jp_meddra_20210604_er
 04JUN2021:05:24:20 - taesummary.sas/taesumdiscot.txt

2.7.6.12 NN9536-4374

2.7.6.12.1 臨床試験概要

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験依頼者の名称： Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com | |
| 製剤： 皮下注射用セマグルチド 2.4 mg | |
| 有効成分： セマグルチド、NNC0113-0217 | |
| 試験 ID： NN9536-4374 | |
| clinicaltrials.gov identifier: NCT03552757 Paediatric status: EMEA-001441-PIP03-17-M01 | UTN – U1111-1200-8148 IND number – 126360 EudraCT number – 2017-003414-10 Japanese registration number – JapicCTI-183992 |
| 治験の標題： 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 2型糖尿病を有する過体重者又は肥満者におけるセマグルチドの効果の程度を検討する調査研究 (STEP 2) | |
| 治験責任医師名： 本試験では 149 の治験実施施設に各 1 名の治験責任医師を指名した。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師 (signatory investigator)」に任命された。 <ul style="list-style-type: none"> ● [REDACTED] ● [REDACTED] | |
| 治験実施施設： 本試験は以下の 12 カ国の 149 施設で実施された (スクリーニング及び無作為割り付けの実施施設数)： <ul style="list-style-type: none"> ● アルゼンチン：5 施設 ● カナダ：10 施設 ● ドイツ：9 施設 ● ギリシャ：6 施設 ● インド：18 施設 ● 日本：12 施設 ● ロシア：9 施設 ● 南アフリカ：6 施設 ● スペイン：8 施設 ● アラブ首長国連邦：5 施設 ● 英国：10 施設 ● 米国：51 施設 | |
| 公表文献 (引用文献)： 本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。 | |
| 治験期間： 開始日：2018 年 6 月 4 日 終了日 (主要)：2020 年 3 月 24 日 終了日 (国際)：2020 年 5 月 1 日 | 開発のフェーズ： 第 3a 相 |

Cut-off date :

本臨床試験概要に掲載している結果は、2020年5月20日時点（抗セマグルチド抗体に関するデータ及び薬物動態データを除く全データ）及び2020年6月26日時点（抗セマグルチド抗体に関するデータ及び薬物動態データ）の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

報告書作成日 :

2020年8月28日

本試験の科学的背景及び根拠 :

本試験は、体重管理を目的としたセマグルチド 2.4 mg 皮下投与の第 3a 相開発プログラムの一部として実施され、2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者（BMI が 27 kg/m² 以上）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 回皮下投与による体重減少の可能性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、被験者から同意を取得した。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的 :**主要目的 :**

- 2型糖尿病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。

副次的目的 :

- 以下の項目について、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 回皮下投与の効果をプラセボと比較する：
 - 心血管系リスクファクター
 - 臨床的アウトカム評価（COA）
 - 血糖コントロール
- 以下の項目について、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 回皮下投与の効果をセマグルチド 1.0 mg 週 1 回皮下投与と比較する：
 - 体重
 - 心血管系リスクファクター
 - 臨床的アウトカム評価（COA）
 - 血糖コントロール
- 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 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。
- 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 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

Estimand

事前に規定した 2 つの estimand（治療方針 estimand 及び仮想 estimand）について、有効性に関連するエンドポイントを評価する。これらの estimand は、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与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。

主要 estimand（治療方針 estimand）

主要 estimand 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する。

副次的 estimand（仮想 estimand）

副次的 **estimand** 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（体重管理薬又は減量外科手術）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と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する。

治験方法：

本試験は、多施設共同、国際共同、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、3 群、プラセボ対照の試験であり、68 週間の治験薬投与期間及びその後 7 週間の事後調査期間（投与を行わない）で構成された。

2 型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者に、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、セマグルチド 2.4 mg、セマグルチド 1.0 mg 又はプラセボを週 1 回投与することとした。胃腸障害のリスクを軽減するため、本試験の最初にセマグルチド 1.0 mg 群では 8 週間、セマグルチド 2.4 mg 群では 16 週間の用量漸増期間を設けた。用量漸増期間に続いて、維持用量の投与を 68 週（投与終了）まで継続した（2.4 mg 週 1 回投与は 52 週間、1.0 mg 週 1 回投与は 60 週間）。抗体測定が治験薬のウォッシュアウト後に実施されるよう、セマグルチドの半減期の長さを考慮して、安全性評価のための事後調査来院（治験終了）は投与終了の 7 週後に設定した。

試験期間を通して、糖尿病薬は変更可能とした。

計画及び解析された被験者数：

計 1,200 例が無作為割り付けされるように計画された。1,595 例がスクリーニングを受け、1,210 例が無作為割り付けされ、1,207 例が治験薬の投与を受けた。被験者の 96.2%が試験を完了した（表 1）。

表 1：被験者の内訳—すべての被験者

| | Sema 1.0 mg N (%) | Sema 2.4 mg N (%) | Placebo N (%) | Total N (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------|
| Screened | | | | 1595 |
| Screening failures | | | | 361 |
| Withdrawn before randomisation | | | | 24 |
| Randomised | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria | 21 (5.2) | 11 (2.7) | 17 (4.2) | 49 (4.0) |
| Exposed | 402 (99.8) | 403 (99.8) | 402 (99.8) | 1207 (99.8) |
| Analysis sets | | | | |
| Full analysis set | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| Safety analysis set | 402 (99.8) | 403 (99.8) | 402 (99.8) | 1207 (99.8) |
| Treatment completion | | | | |
| On-treatment at week 68 (treatment completers) | 354 (87.8) | 357 (88.4) | 347 (86.1) | 1058 (87.4) |
| After at least one temporary interruption | 27 (6.7) | 34 (8.4) | 28 (6.9) | 89 (7.4) |
| Trial product permanently discontinued | 49 (12.2) | 47 (11.6) | 56 (13.9) | 152 (12.6) |
| Primary reason for permanent discontinuation of trial product | | | | |
| Adverse event | 19 (4.7) | 26 (6.4) | 13 (3.2) | 58 (4.8) |
| Protocol violation | 5 (1.2) | 1 (0.2) | 7 (1.7) | 13 (1.1) |
| Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria | 5 (1.2) | 1 (0.2) | 5 (1.2) | 11 (0.9) |
| Other | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 (0.2) |
| At the discretion of the investigator | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.2) |
| Safety concern as judged by the investigator | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| Withdrawal of consent | 5 (1.2) | 2 (0.5) | 7 (1.7) | 14 (1.2) |
| Lost to follow-up | 2 (0.5) | 5 (1.2) | 3 (0.7) | 10 (0.8) |
| Other | 15 (3.7) | 12 (3.0) | 25 (6.2) | 52 (4.3) |
| Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product | 37 (9.2) | 37 (9.2) | 42 (10.4) | 116 (9.6) |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|-------------|
| Trial completion | | | | |
| Attended end-of-trial visit (trial completers) | 390 (96.8) | 391 (96.8) | 383 (95.0) | 1164 (96.2) |
| Attended end-of-trial visit and end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product | 354 (87.8) | 356 (88.1) | 344 (85.4) | 1054 (87.1) |
| Withdrawn from trial | 13 (3.2) | 13 (3.2) | 20 (5.0) | 46 (3.8) |
| Primary reason for trial withdrawal | | | | |
| Withdrawal by subject | 10 (2.5) | 5 (1.2) | 12 (3.0) | 27 (2.2) |
| Lost to follow-up | 2 (0.5) | 7 (1.7) | 7 (1.7) | 16 (1.3) |
| Death | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 3 (0.2) |
| Withdrawn from trial before week 68 | 12 (3.0) | 11 (2.7) | 15 (3.7) | 38 (3.1) |
| Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product | 2 (0.5) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Initiated other anti-obesity therapies | 7 (1.7) | 4 (1.0) | 13 (3.2) | |
| <p>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.</p> | | | | |
| 診断及び主要な組入れ基準： | | | | |
| 主な選択基準： | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 性別不問、年齢：同意取得時点で18歳以上 ● BMIが27.0 kg/m²以上 ● 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1回以上有する被験者（被験者自身の報告に基づく） ● 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 ● 以下のいずれかの治療を受けている： <ul style="list-style-type: none"> ○ 食事療法及び運動療法のみ、もしくはメトホルミン、SU、SGLT2i又はグリタゾンによる単剤治療 ○ 各国のラベルに従った経口糖尿病薬（メトホルミン、SU、SGLT2i又はグリタゾン）3剤までの併用治療 <p>承認・販売されているメトホルミン、グリタゾン、SGLT2i又はSUもしくは配合剤による治療はすべて可とする。経口糖尿病薬の治療については、スクリーニング前に90日以上安定していたこと（使用薬剤、用量及び投与頻度の変更がない場合）を組入れの条件とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1cが7%～10%（53～86 mmol/mol） | | | | |
| 主な除外基準： | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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） ● 腎機能障害を有する被験者：スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）が30 mL/min/1.73 m²未満（SGLT2iで治療中の被験者は60 mL/min/1.73 m²未満）（KDIGO 2012が定義するCKD-EPIクレアチニン式で算出した中央測定機関の結果に基づく）と定義する ● コントロール不良で病態が不安定となる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者。スクリーニング前90日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの間に眼科医又は同等の資格を有する医療従事者（視能訓練士等）により実施された薬剤による散瞳下での眼底検査結果で確認されていること | | | | |
| 無作為割り付け基準： | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 | | | | |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 無作為割り付け時の Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) のスコアが 15 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 <p>中止基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師が安全性に懸念があると判断している カルシトニンが 100 ng/L 以上 膵炎の疑い 妊娠 妊娠を希望している 承認済み又は未承認の治験薬を用いた他の治験に同時に参加している |
| <p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>セマグルチド (製品コード：NNC0113-0217) は、セマグルチド 1.0 mg/mL、1.34 mg/mL 又は 3.0 mg/mL (用量に応じて選択) が充填された PDS290 ペン型注入器 (3 mL) と一体化したプレフィルド製剤として提供された。セマグルチドの用量は、セマグルチド 2.4 mg 群では無作為割り付け後の最初の 16 週間、セマグルチド 1.0 mg 群では無作為割り付け後の最初の 8 週間にそれぞれ 4 週ごとに漸増することとした (0.25 mg/週から開始し、セマグルチド 2.4 mg 群では 0.5、1.0、1.7 及び 2.4 mg/週へと漸増し、セマグルチド 1.0 mg 群では 0.5 及び 1.0 mg/週へと漸増)。推奨用量 (1.0 mg 又は 2.4 mg) に忍容性のない被験者は、推奨用量より低い用量で投与を継続することができた。</p> <p>セマグルチドのロット番号及び有効期限を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.0 mg/mL (0.25 mg 及び 0.5 mg 週 1 回投与用) : HP50620 (2020 年 4 月 18 日) 1.34 mg/mL (0.25 mg、0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回投与用) : GV40056 (2020 年 5 月 22 日)、HP50863 (2020 年 10 月 9 日) 3.0 mg/mL (1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与用) : HP50623 (2020 年 9 月 13 日)、HP53043 (2020 年 10 月 5 日)、HP53045 (2020 年 12 月 10 日) |
| <p>投与期間：</p> <p>68 週間</p> |
| <p>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>セマグルチドプラセボ I [PDS290 プレフィルドペン型注入器 (3 mL)] は、2.4 mg 投与用製剤のプラセボであり、セマグルチドプラセボ II [PDS290 プレフィルドペン型注入器 (1.5 mL)] は 1.0 mg 投与用製剤のプラセボであった。セマグルチド用量の盲検性を維持するため、ダブルダミーデザインを選択し、すべての被験者に週 2 回投与を行った。セマグルチドプラセボ I 及びセマグルチドプラセボ II の用量漸増は、セマグルチドと同様に実施した。</p> <p>セマグルチドプラセボのロット番号及び有効期限を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> セマグルチドプラセボ I (0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与に用いる製剤のプラセボ) : HP50657 (2020 年 10 月 30 日)、HP51152 (2020 年 10 月 30 日)、HP53677 (2021 年 6 月 6 日) セマグルチドプラセボ II (0.25 mg、0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回投与に用いる製剤のプラセボ) : GV40076 (2020 年 6 月 26 日)、HP50986 (2020 年 10 月 16 日)、HP40009 (2020 年 6 月 26 日) |
| <p>評価基準：有効性</p> <p>プライマリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (0 週) から 68 週までの体重変化率 (%) 68 週にベースライン (0 週) から 5%以上の体重減少を達成した被験者 (はい/いいえ) <p>検証的セカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> 68 週に以下を達成した被験者 (はい/いいえ) : <ul style="list-style-type: none"> 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 |

- ウエスト周囲長、HbA1c、収縮期血圧、身体機能のスコア〔Short Form-36 (SF-36) により評価〕及び Physical function domain score (5項目)〔Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQoL-Lite-CT) により評価〕のベースライン (0週) から 68週までの変化

有効性の補足的セカンダリーエンドポイント：

体重 (kg)、BMI、HbA1c (セマグルチド 1.0 mg 週 1 回皮下投与とセマグルチドプラセボとの比較)、空腹時血糖値、空腹時血清中インスリン、拡張期血圧、脂質、C 反応性タンパク (CRP)、プラスミノゲン活性化因子抑制物質-1 (PAI-1) 活性、SF-36 スコア及び IWQoL-Lite for CT スコアのベースライン (0週) から 68週までの変化。68週に、ベースライン (0週) から 20%以上の体重減少 (はい/いいえ)、HbA1c 7.0% (53 mmol/mol) 未満、HbA1c 6.5% (48 mmol/mol) 以下、10%以上の体重減少かつ HbA1c 7.0%未満、15%以上の体重減少かつ HbA1c 7.0%未満、身体機能のスコア (SF-36) のレスポンス基準、Physical function domain score (5項目) (IWQoL-Lite for CT) のレスポンス基準を達成した被験者。

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：

ベースライン (0週) から 75週までの治験薬投与下の有害事象 (TEAE) の発現件数、ベースライン (0週) から 75週までの重篤な有害事象 (SAE) の発現件数、ベースライン (0週) から 75週までの治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数、脈拍数、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンのベースライン (0週) から 68週までの変化。

統計手法：

検出力算出の概要

本試験の被験者数及びそれによる検出力は、主に安全性を評価できるように定義した。プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに関するセマグルチド 2.4 mg のプラセボ (又はセマグルチド 1.0 mg) に対する優越性検定では、順序を固定した検定手順を用いた。この検定手順では、有意水準をすべて 5%とし、事前規定した階層順序を用い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で統計的に有意 (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んだ。被験者の 20%が治験薬投与を早期中止し、これらの被験者の 60%が 68週の評価のための来院を行うと仮定すると、計画された被験者数 1,200 例 (各群 400 例) では、階層的検定手順の最初 9つまでのエンドポイントの全体での検出力 (各エンドポイントの検出力の積) は 94%であった。被験者数は主に安全性により算出されており、全体的に検出力が高いことから仮定の追加シナリオの検討は行わなかった。

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した：

- 最大の解析対象集団には、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。
- 安全性解析対象集団には、無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも 1 回受けた被験者を含めた。

最大の解析対象集団の被験者のうち 3 例は、治験薬投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外された。

観察期間

有効性及び安全性の評価のため、2つの観察期間を定義した：

- **In-trial** 観察期間：無作為割り付け日から治験実施施設と最後のコンタクトをとった日までの連続した期間と定義。In-trial 観察期間は以下の評価に使用した。
 - 有効性 – 観測値及び治療方針 estimand
 - 安全性 – 死亡及び診断までの期間が長い可能性のある事象
- **On-treatment** 観察期間：治験薬の初回投与から最終投与までの期間に 2 又は 7 週間の事後調査期間を加えた期間から、治験薬投与の一時的中断期間 (連続して 2 回又は 7 回を超える回数 of 投与が行われなかった期間と定義) を除外した期間と定義。On-treatment 観察期間 (+2 週間) は以下の評価に使用した。
 - 有効性 – 観測値及び仮想 estimand
 - 安全性 – 心電図、臨床検査、身体所見及び脈拍数

On-treatment 観察期間 (+7週間) は以下の評価に使用した。

- 安全性 - 有害事象及びイベント判定委員会により判定されたイベント

エンドポイント及び統計解析

検証的エンドポイント

プライマリーエンドポイント

主要 estimand を検討する解析では、体重の変化率 (%) を、割り付けられた治療及び層別因子を固定効果とし、ベースラインの体重 (kg) を共変量とする線形回帰 (共分散分析) で解析した。5%レスポナーのエンドポイントの解析モデルは、割り付けられた治療及び層別因子を固定効果とし、ベースラインの体重 (kg) を共変量とするロジスティック回帰とした。セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性検定は、これら2つの解析モデルに基づき実施した。68週の利用可能なすべてのデータを用いて、68週の欠測値を補完し、補完した値に基づきエンドポイントを算出した。プライマリーエンドポイントの主要 estimand を検討する際には、多重補完法 (McEvoyにより報告された手法) を使用した。また、感度分析では、セマグルチド 2.4 mg とプラセボとの間及びセマグルチド 2.4 mg とセマグルチド 1.0 mg との間の治療の対比の推定値の安定性を検討した [jump to reference 多重補完法、Sacksによる単一補完法、tipping-point 多重補完解析又は繰り返し測定に対する混合モデル (MMRM) を使用]。5%レスポナーの解析では、感度分析として、68週の測定が欠測であった被験者をノンレスポナーとして扱ったロジスティック回帰も実施した。

体重の変化率 (%) に対する副次的 estimand は、有効性に対する MMRM を用いて評価した。有効性に対する MMRM では、体重の変化率 (%) について、主要解析と同じ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て解析した。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。5%レスポナーに対する副次的 estimand は、体重 (kg) を応答変数としてモデルに用いたことを除き、有効性に対する MMRM と同じモデルを用いて評価した。68週体重が欠測値であった被験者については、それぞれの被験者の体重を MMRM から予測し、その値を用いて各被験者が5%レスポナーであるかどうか分類を行った。この分類を、割り付けられた治療及び層別因子を固定効果とし、ベースラインの体重 (kg) を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

検証的セカンダリーエンドポイント

主要 estimand を検討する解析では、すべての検証的セカンダリーエンドポイントについて、体重を対象のエンドポイントに置き換えた上で、プライマリーエンドポイントに用いた補完法と同じ手法を用いた。連続変数エンドポイントの統計モデルは、プライマリーエンドポイントである体重変化率 (%) と同様の固定効果及び共変量を含む共分散分析としたが、ベースラインの体重を、対象のエンドポイントのベースライン値に置き換えた。体重のレスポナーに関するエンドポイントの統計モデルは、プライマリーエンドポイントである5%レスポナーのモデルと同様の固定効果及び共変量を含むロジスティック回帰とした。主要目的に関連する検証的セカンダリーエンドポイントに関する副次的 estimand の検討では、プライマリーエンドポイントの項に記述した有効性に対する MMRM と同じモデルを用いて解析した。

統計的検定方法及び仮説：

治療方針 estimand に対する検証的エンドポイントの評価では、階層的な統計的検定手順を用いることにより、主要解析の多重性を制御した。

補足的セカンダリーエンドポイント

全般に、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは各 estimand について解析した。連続変数及びレスポナーに関するエンドポイントは、それぞれプライマリーエンドポイントである体重の変化率 (%) 及び5%レスポナーと、それぞれ同様の方法で解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントである脈拍数について、有効性の解析で用いた MMRM を用いて解析した。TEAE、重篤な有害事象、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンはすべて、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

すべての無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性は全般に投与群間で同様であった（表2）。

表2 被験者背景及びベースライン特性

| | Sema 1.0 mg N (%) | Sema 2.4 mg N (%) | Placebo N (%) | Total N (%) |
|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------|
| Number of subjects | 403 | 404 | 403 | 1210 |
| Age (years) | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| 18-<65 | 320 (79.4) | 316 (78.2) | 317 (78.7) | 953 (78.8) |
| 65-<75 | 78 (19.4) | 78 (19.3) | 78 (19.4) | 234 (19.3) |
| 75-<85 | 5 (1.2) | 10 (2.5) | 8 (2.0) | 23 (1.9) |
| >=85 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sex | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| Female | 203 (50.4) | 223 (55.2) | 190 (47.1) | 616 (50.9) |
| Male | 200 (49.6) | 181 (44.8) | 213 (52.9) | 594 (49.1) |
| Country of residence | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| United Arab Emirates | 12 (3.0) | 13 (3.2) | 13 (3.2) | 38 (3.1) |
| Argentina | 28 (6.9) | 17 (4.2) | 17 (4.2) | 62 (5.1) |
| Canada | 24 (6.0) | 18 (4.5) | 13 (3.2) | 55 (4.5) |
| Germany | 20 (5.0) | 31 (7.7) | 19 (4.7) | 70 (5.8) |
| Spain | 21 (5.2) | 15 (3.7) | 20 (5.0) | 56 (4.6) |
| United Kingdom | 28 (6.9) | 28 (6.9) | 30 (7.4) | 86 (7.1) |
| Greece | 15 (3.7) | 11 (2.7) | 21 (5.2) | 47 (3.9) |
| India | 45 (11.2) | 66 (16.3) | 53 (13.2) | 164 (13.6) |
| Japan | 36 (8.9) | 42 (10.4) | 47 (11.7) | 125 (10.3) |
| Russian Federation | 37 (9.2) | 23 (5.7) | 36 (8.9) | 96 (7.9) |
| United States | 117 (29.0) | 128 (31.7) | 116 (28.8) | 361 (29.8) |
| South Africa | 20 (5.0) | 12 (3.0) | 18 (4.5) | 50 (4.1) |
| Ethnic origin | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| Not Hispanic or Latino | 344 (85.4) | 357 (88.4) | 354 (87.8) | 1055 (87.2) |
| Hispanic or Latino | 59 (14.6) | 47 (11.6) | 49 (12.2) | 155 (12.8) |
| Not Applicable | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Race | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| White | 272 (67.5) | 237 (58.7) | 242 (60.0) | 751 (62.1) |
| Asian | 97 (24.1) | 112 (27.7) | 108 (26.8) | 317 (26.2) |
| Black or African American | 28 (6.9) | 35 (8.7) | 37 (9.2) | 100 (8.3) |
| Other | 6 (1.5) | 16 (4.0) | 13 (3.2) | 35 (2.9) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 4 (1.0) | 2 (0.5) | 6 (0.5) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |
| Not Applicable | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BMI (kg/m ²) | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| <30 | 66 (16.4) | 68 (16.8) | 77 (19.1) | 211 (17.4) |
| 30-<35 | 163 (40.4) | 140 (34.7) | 135 (33.5) | 438 (36.2) |
| 35-<40 | 100 (24.8) | 103 (25.5) | 97 (24.1) | 300 (24.8) |
| >=40 | 74 (18.4) | 93 (23.0) | 94 (23.3) | 261 (21.6) |
| Smoking habits | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| Never smoked | 219 (54.3) | 247 (61.1) | 222 (55.1) | 688 (56.9) |
| Previous smoker | 117 (29.0) | 108 (26.7) | 119 (29.5) | 344 (28.4) |
| Current smoker | 67 (16.6) | 49 (12.1) | 62 (15.4) | 178 (14.7) |
| Renal function, eGFR (mL/min/1.73 m ²) | | | | |
| N | 403 (100) | 404 (100) | 403 (100) | 1210 (100) |
| Normal (>=90) | 265 (65.8) | 271 (67.1) | 259 (64.3) | 795 (65.7) |
| Mild RI (60-<90) | 121 (30.0) | 114 (28.2) | 120 (29.8) | 355 (29.3) |
| Moderate RI (30-<60) | 17 (4.2) | 18 (4.5) | 24 (6.0) | 59 (4.9) |
| Severe RI (15-<30) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| End-stage renal disease (<15) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | |
|----------------------------------------------------|------------|------------|------------|-------------|
| Diabetes duration (years) | | | | |
| N | 403 | 404 | 402 | 1209 |
| Mean (SD) | 7.7 (5.9) | 8.2 (6.2) | 8.2 (6.2) | 8.0 (6.1) |
| Median | 6.5 | 6.8 | 6.8 | 6.7 |
| P5 ; P95 | 0.9 ; 19.4 | 0.8 ; 19.7 | 1.0 ; 20.5 | 0.9 ; 19.7 |
| Min ; Max | 0.5 ; 34.7 | 0.5 ; 37.7 | 0.6 ; 29.9 | 0.5 ; 37.7 |
| DRUGS USED IN DIABETES, A10 | | | | |
| BIGUANIDES | 387 (96.0) | 387 (95.8) | 382 (94.8) | 1156 (95.5) |
| SULFONYLUREAS | 372 (92.3) | 364 (90.1) | 355 (88.1) | 1091 (90.2) |
| SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS | 99 (24.6) | 108 (26.7) | 97 (24.1) | 304 (25.1) |
| THIAZOLIDINEDIONES | 90 (22.3) | 95 (23.5) | 99 (24.6) | 284 (23.5) |
| COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS | 16 (4.0) | 19 (4.7) | 19 (4.7) | 54 (4.5) |
| DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS | 7 (1.7) | 8 (2.0) | 8 (2.0) | 23 (1.9) |
| ALPHA GLUCOSIDASE INHIBITORS | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.2) |
| GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) ANALOGUES | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) |

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects. SD: Standard deviation, P5: 5th percentile, P95: 95th percentile, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate. The last available and eligible observation at or prior to the randomisation visit was selected for summary.

有効性の結果：

本試験では、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 回投与のプラセボ及びセマグルチド 1.0 mg と比較した治療効果を評価した。治療方針 estimand (intention-to-treat の原則) は主要 estimand であり、治療へのアドヒアランス及び他の抗肥満治療の開始に関わらず、セマグルチド 2.4 mg の治療効果 (プラセボ及びセマグルチド 1.0 mg との比較) を反映している。仮想 estimand (on-treatment の原則) は、他の抗肥満治療の影響を排除した上で、治験薬の投与を受け続けた場合の治療効果を反映している。検証的な評価は治療方針 estimand に基づいた。

以下に示す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、事前規定した順序を固定した階層的検定手順により、ベースラインから 68 週までの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：

1. 体重の変化率 (%)
2. 5%以上の体重減少の達成
3. 10%以上の体重減少の達成
4. 15%以上の体重減少の達成
5. ウエスト周囲長の変化
6. 体重の変化率 (%) に関するセマグルチド 2.4 mg とセマグルチド 1.0 mg との間の比較
7. HbA1c の変化
8. 収縮期血圧の変化
9. 身体機能のスコア (SF-36) の変化
10. IWQOL-Lite-CT の physical function domain score の変化

結果を、関連するエンドポイントとともに以下に示す。

体重

体重に関連するエンドポイントの結果を表 3 に示し、結論を以下に要約する。

68 週の体重変化率 (%) 及び 5%以上の体重減少の達成 – 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の割合に関して、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。事前に規定した感度分析により、結論が裏付けられた。
- 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の割合に関して、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。

体重に関連するその他の有効性エンドポイント－検証的セカンダリーエンドポイント

体重に対する効果に関するプラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性は、以下の体重に関連する有効性のセカンダリーエンドポイントにより裏付けられた。

- 10%以上又は15%以上の体重減少が達成された被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に高かった。
- ウエスト周囲長（平均）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 3 体重に関連するエンドポイント－検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果

| | Sema 1.0 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Number of subjects | 403 | 404 | 403 |
| Baseline body weight (kg) - mean (SD) [1] | 99.0 (21.1) | 99.9 (22.5) | 100.5 (20.9) |
| BODY WEIGHT (%) - PRIMARY ENDPOINT | | | |
| Treatment policy estimand [2] | | | |
| Change from baseline (%) to week 68 | -6.99 | -9.64 | -3.42 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points)* | -6.21 [-7.28;-5.15] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD (%-points)* | -2.65 [-3.66;-1.64] | <0.0001 | |
| Hypothetical estimand [2] | | | |
| Change from baseline (%) to week 68 | -7.55 | -10.64 | -3.07 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points)* | -7.57 [-8.56;-6.58] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD (%-points)* | -3.09 [-4.08;-2.10] | <0.0001 | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥5% - PRIMARY ENDPOINT | | | |
| Treatment policy estimand [2] | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 57.1 | 68.8 | 28.5 |
| Odds at week 68 | 1.28 | 2.08 | 0.43 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 4.88 [3.58;6.64] | <0.0001 | |
| Hypothetical estimand [2] | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 59.2 | 73.2 | 27.6 |
| Odds at week 68 | 1.63 | 3.11 | 0.36 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 8.69 [6.31;11.97] | <0.0001 | |
| SECONDARY ENDPOINTS - TREATMENT POLICY ESTIMAND | | | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥10% - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 28.7 | 45.6 | 8.2 |
| Odds at week 68 [2] | 0.39 | 0.80 | 0.11 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 7.41 [4.89;11.24] | <0.0001 | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥15% - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 13.7 | 25.8 | 3.2 |
| Odds at week 68 [2] | 0.15 | 0.33 | 0.04 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 7.65 [4.11;14.22] | <0.0001 | |
| WAIST CIRCUMFERENCE - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline (cm) - mean [SD] [1] | 113.9 (14.0) | 114.5 (14.3) | 115.5 (13.9) |
| Change from baseline to week 68 (cm) [2] | -6.72 | -9.40 | -4.52 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (cm)* | -4.88 [-5.97;-3.79] | <0.0001 | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥10% - supportive secondary endpoint | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 28.7 | 45.6 | 8.2 |
| Odds at week 68 [2] | 0.39 | 0.80 | 0.11 |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 2.07 [1.53;2.80] | <0.0001 | |
| BODY WEIGHT REDUCTION ≥15% - supportive secondary endpoint | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 13.7 | 25.8 | 3.2 |
| Odds at week 68 [2] | 0.15 | 0.33 | 0.04 |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 2.17 [1.50;3.15] | <0.0001 | |
| WAIST CIRCUMFERENCE - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (cm) - mean [SD] [1] | 113.9 (14.0) | 114.5 (14.3) | 115.5 (13.9) |
| Change from baseline to week 68 (cm) [2] | -6.72 | -9.40 | -4.52 |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD (cm)* | -2.69 [-3.72;-1.65] | <0.0001 | |
| Body weight (kg) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (kg) - mean [SD] [1] | 99.0 (21.1) | 99.9 (22.5) | 100.5 (20.9) |
| Change from baseline to week 68 (kg) [2] | -6.94 | -9.67 | -3.54 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (kg)* | -6.12 [-7.21;-5.04] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD (kg)* | -2.73 [-3.76;-1.70] | <0.0001 | |
| BMI (mg/m2) - supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline (kg/m2) - mean [SD] [1] | 35.3 (5.9) | 35.9 (6.4) | 35.9 (6.5) |
| Change from baseline to week 68 (kg/m2) [2] | -2.54 | -3.51 | -1.25 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (kg/m2)* | -2.26 [-2.63;-1.88] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD (kg/m2)* | -0.97 [-1.33;-0.61] | <0.0001 | |
| Body weight reduction ≥5% - supportive secondary endpoint | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 57.1 | 68.8 | 28.5 |
| Odds at week 68 | 1.28 | 2.08 | 0.43 |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 1.62 [1.21;2.18] | 0.0012 | |
| Body weight reduction ≥20% - supportive secondary endpoint | | | |
| Proportion of subjects (%) [1] | 4.7 | 13.1 | 1.6 |
| Odds at week 68 [2] | 0.05 | 0.14 | 0.02 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 6.84 [2.86;16.33] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 2.83 [1.64;4.90] | 0.0002 | |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; BMI: body mass index; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

糖代謝 - 検証的セカンダリーエンドポイント

糖代謝に関連するエンドポイントの結果を表4に示す。

- HbA1c (%) のベースラインから68週までの変化量 (平均) 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4 糖代謝 - 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果 - 治療方針 estimand

| | Sema 1.0 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|----------------------------------------------------|---------------------|-------------|-----------|
| HbA1c (%) - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 8.1 (0.8) | 8.1 (0.8) | 8.1 (0.8) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.45 | -1.60 | -0.37 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -1.23 [-1.42;-1.05] | <0.0001 | |
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| HbA1c (%) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 8.1 (0.8) | 8.1 (0.8) | 8.1 (0.8) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.45 | -1.60 | -0.37 |
| Sema 1.0 mg - Placebo, ETD* | -1.08 [-1.28;-0.89] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -0.15 [-0.34; 0.04] | 0.1218 | |
| HbA1c <7% | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 72.3 | 78.5 | 26.5 |
| Odds at week 68 [2] | 2.45 | 3.43 | 0.35 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 9.77 [6.85;13.93] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 1.40 [1.01; 1.96] | 0.0466 | |
| HbA1c ≤6.5% | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 60.1 | 67.5 | 15.5 |
| Odds at week 68 [2] | 1.39 | 1.93 | 0.18 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 10.91 [7.51;15.85] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 1.39 [1.03; 1.88] | 0.0336 | |
| Weight loss ≥10% and HbA1c <7% | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 27.9 | 44.6 | 6.7 |
| Odds at week 68 [2] | 0.35 | 0.73 | 0.09 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 8.53 [5.42;13.45] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 2.08 [1.54; 2.81] | <0.0001 | |
| Weight loss ≥15% and HbA1c <7% | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 13.0 | 25.7 | 2.9 |
| Odds at week 68 [2] | 0.14 | 0.32 | 0.04 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 8.01 [4.19;15.28] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 2.30 [1.57; 3.35] | <0.0001 | |

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| FPG (mmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 8.6 (2.3) | 8.5 (2.3) | 8.8 (2.3) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.79 | -2.11 | -0.08 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -2.03 [-2.40;-1.67] | <.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -0.32 [-0.69; 0.05] | 0.0893 | |
| FPG (mg/dL) | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 155.7 (41.5) | 152.7 (40.9) | 157.9 (42.1) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -32.23 | -37.98 | -1.37 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -36.61 [-43.19;-30.03] | <.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -5.74 [-12.37; 0.88] | 0.0893 | |
| Fasting serum insulin (pmol/L) | | | |
| Baseline - Mean [CV] [1] | 96.2 (61.2) | 95.1 (72.4) | 100.4 (71.5) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.93 | 0.88 | 0.94 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.94 [0.87;1.02] | 0.1522 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.95 [0.87;1.03] | 0.1977 | |
| [1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation | | | |
| 心血管系リスクファクター – 検証的セカンダリーエンドポイント | | | |
| 心血管系リスクファクターの結果を表5に示し、結論を以下に要約する。 | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> セマグルチド 2.4 mg の投与により、68 週に収縮期血圧の低下が認められ、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 群で統計的に有意に大きかった。 | | | |
| 表5 心血管系リスクに関連するファクター – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand | | | |
| | Sema 1.0 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
| BLOOD PRESSURE | | | |
| SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg) – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 130 (14) | 130 (13) | 130 (13) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -2.88 | -3.92 | -0.49 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -3.43 [-5.57;-1.30] | 0.0016 | |
| Systolic blood pressure (mmHg) – supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 130 (14) | 130 (13) | 130 (13) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -2.88 | -3.92 | -0.49 |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -1.04 [-3.33;1.24] | 0.3713 | |
| Diastolic blood pressure (mmHg) – supportive secondary endpoint | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 80 (9) | 80 (9) | 80 (9) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.64 | -1.55 | -0.88 |
| Sema 2.4 mg - Placebo ETD* | -0.67 [-1.95;0.61] | 0.3070 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg ETD* | -0.91 [-2.20;0.38] | 0.1659 | |
| FASTING LIPIDS – SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| Total cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 4.45 (25.0) | 4.42 (23.0) | 4.42 (23.3) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.98 | 0.99 | 0.99 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.99 [0.96;1.02] | 0.5446 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 1.01 [0.98;1.04] | 0.4654 | |
| Total cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 171.9 (25.0) | 170.8 (23.0) | 170.8 (23.3) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.98 | 0.99 | 0.99 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.99 [0.96;1.02] | 0.5446 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 1.01 [0.98;1.04] | 0.4654 | |
| HDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.1 (24.9) | 1.2 (23.3) | 1.1 (24.2) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.05 | 1.07 | 1.04 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 1.03 [1.00;1.05] | 0.0246 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 1.02 [1.00;1.04] | 0.0963 | |
| HDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 42.9 (24.9) | 44.7 (23.3) | 43.8 (24.2) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.05 | 1.07 | 1.04 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 1.03 [1.00;1.05] | 0.0246 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 1.02 [1.00;1.04] | 0.0963 | |
| LDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 2.3 (46.7) | 2.3 (37.3) | 2.3 (37.8) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.99 | 1.00 | 1.00 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 1.00 [0.96;1.05] | 0.9577 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 1.01 [0.97;1.06] | 0.6627 | |
| LDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 89.16 (46.7) | 90.10 (37.3) | 90.07 (37.8) |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|---------------|
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.99 | 1.00 | 1.00 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 1.00 [0.96;1.05] | 0.9577 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 1.01 [0.97;1.06] | 0.6627 | |
| VLDL cholesterol (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 0.84 (48.4) | 0.77 (49.3) | 0.80 (49.7) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.79 | 0.90 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.87 [0.82;0.93] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.95 [0.89;1.00] | 0.0621 | |
| VLDL cholesterol (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 32.5 (48.4) | 29.7 (49.3) | 30.7 (49.7) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.79 | 0.90 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.87 [0.82;0.93] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.95 [0.89;1.00] | 0.0621 | |
| Free fatty acids (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 0.57 (45.1) | 0.56 (54.7) | 0.56 (55.4) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.86 | 0.84 | 0.99 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.84 [0.78;0.91] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.97 [0.90;1.05] | 0.4668 | |
| Free fatty acids (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 16.06 (45.1) | 15.83 (54.7) | 15.88 (55.4) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.86 | 0.84 | 0.99 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.84 [0.78;0.91] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.97 [0.90;1.05] | 0.4668 | |
| Triglycerides (mmol/L) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 1.91 (54.0) | 1.74 (53.4) | 1.79 (52.9) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.78 | 0.91 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.86 [0.81;0.92] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.94 [0.89;1.00] | 0.0558 | |
| Triglycerides (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 169.83 (54.0) | 154.90 (53.4) | 159.48 (52.9) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.83 | 0.78 | 0.91 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.86 [0.81;0.92] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.94 [0.89;1.00] | 0.0558 | |
| CARDIOVASCULAR RISK-RELATED BIOMARKERS - SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| CRP (mg/dL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 3.36 (143.8) | 3.48 (159.3) | 3.36 (157.0) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 0.58 | 0.51 | 0.83 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.61 [0.54;0.70] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.88 [0.77;1.01] | 0.0621 | |
| PAI-1 (AU/mL) | | | |
| Baseline - geometric mean [CV] [1] | 18.13 (73.6) | 17.49 (76.4) | 18.24 (70.1) |
| Ratio to baseline at week 68 [2] | 1.24 | 1.08 | 1.41 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, treatment ratio* | 0.76 [0.71;0.82] | <0.0001 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, treatment ratio* | 0.87 [0.81;0.93] | <0.0001 | |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

臨床的アウトカム評価 – 検証的セカンダリーエンドポイント

質問票ベースの PRO には、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で改善が認められた (表 6 及び表 7)。

- 健康関連の生活の質及び全体的健康感の尺度である SF-36v2 では、身体機能のスコアの上昇が、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。
- 被験者の機能に対する体重変化の影響を評価する IWQOL-Lite-CT では、IWQOL-Lite-CT の Physical function domain score の上昇が、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 6 SF-36 エンドポイント – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果
– 治療方針 estimand

| | Sema 1.0 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|------------|
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 50.5 (7.7) | 49.2 (8.8) | 49.6 (8.3) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.39 | 2.52 | 0.99 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 1.52 [0.44;2.61] | 0.0061 | |
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| SF-36 Physical Functioning | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 50.5 (7.7) | 49.2 (8.8) | 49.6 (8.3) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.39 | 2.52 | 0.99 |

| | | | |
|----------------------------------------|--------------------|------------|------------|
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.12 [-0.95;1.20] | 0.8235 | |
| SF-36 Physical functioning >4.3 points | | | |
| Proportions of subjects (%) [1] | 23.8 | 29.5 | 18.6 |
| Odds at week 68 [2] | 0.32 | 0.35 | 0.20 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 1.72 [1.16;2.55] | 0.0071 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, Odds ratio* | 1.09 [0.75;1.58] | 0.6517 | |
| SF-36 Role-Physical | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 51.9 (6.9) | 51.4 (7.5) | 51.4 (6.9) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 0.57 | 0.69 | 0.06 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 0.63 [-0.52;1.77] | 0.2822 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.12 [-1.00;1.24] | 0.8330 | |
| SF-36 Bodily Pain | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 52.7 (8.1) | 52.4 (8.7) | 52.8 (8.6) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 0.51 | 0.07 | -0.35 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 0.42 [-0.80;1.65] | 0.4985 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -0.44 [-1.60;0.72] | 0.4598 | |
| SF-36 General Health | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 51.9 (7.6) | 51.2 (7.6) | 51.2 (7.8) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 1.80 | 2.04 | 0.45 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 1.59 [0.53;2.65] | 0.0033 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.23 [-0.79;1.26] | 0.6524 | |
| SF-36 Vitality | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 57.0 (7.3) | 55.6 (7.9) | 56.5 (7.9) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 0.25 | 0.47 | -0.63 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 1.09 [-0.08;2.27] | 0.0678 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.21 [-0.94;1.37] | 0.7191 | |
| SF-36 Social Functioning | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 54.1 (5.7) | 53.7 (5.7) | 54.1 (5.4) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.01 | -0.16 | -0.41 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 0.25 [-0.76; 1.25] | 0.6311 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -0.15 [-1.20;0.90] | 0.7787 | |
| SF-36 Role-Emotional | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 53.0 (6.0) | 52.7 (6.5) | 53.3 (5.5) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.42 | -0.68 | -0.58 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | -0.11 [-1.27;1.05] | 0.8556 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -0.27 [-1.42;0.89] | 0.6494 | |
| SF-36 Mental Health | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 55.2 (5.9) | 54.9 (6.4) | 55.2 (5.7) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -0.93 | -0.44 | -1.54 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 1.10 [0.02;2.18] | 0.0460 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.49 [-0.58;1.56] | 0.3721 | |
| SF-36 Physical component summary | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 50.7 (7.3) | 49.8 (8.2) | 49.9 (8.0) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 2.12 | 2.10 | 0.96 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 1.14 [0.08;2.21] | 0.0359 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | -0.02 [-1.04;1.00] | 0.9703 | |
| SF-36 Mental component summary | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 55.9 (6.0) | 55.6 (6.1) | 56.2 (5.5) |
| Change from baseline to week 68 [2] | -1.40 | -1.12 | -1.51 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 0.38 [-0.74;1.51] | 0.5035 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.27 [-0.87;1.42] | 0.6369 | |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

表 7 IWQOL-Lite-CT エンドポイント – 検証的及び補足的セカンダリーエンドポイントの結果 – 治療方針 estimand

| | Sema 1.0 mg | Sema 2.4 mg | Placebo |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|
| IWQOL-LITE-CT PHYSICAL FUNCTION - CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 71.1 (22.5) | 67.1 (25.2) | 69.2 (24.0) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 8.72 | 10.12 | 5.29 |
| Sema 2.4 mg - Placebo, ETD* | 4.83 [1.79;7.86] | 0.0018 | |
| SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS | | | |
| IWQOL-LITE-CT Physical function | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 71.1 (22.5) | 67.1 (25.2) | 69.2 (24.0) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 8.72 | 10.12 | 5.29 |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 1.41 [-1.50;4.41] | 0.3423 | |
| IWQOL-Lite-CT Physical functioning >20 points | | | |

| | | | |
|---------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|
| Proportions of subjects (%) [1] | 29.0 | 34.8 | 22.7 |
| Odds at week 68 [2] | 0.39 | 0.44 | 0.25 |
| Sema 2.4 mg - Placebo Odds ratio* | 1.73 [1.20;2.49] | 0.0030 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg Odds ratio* | 1.12 [0.80;1.56] | 0.5231 | |
| IWQOL-Lite-CT Physical | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 70.5 (22.0) | 66.4 (24.2) | 69.0 (22.6) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 7.84 | 9.89 | 5.00 |
| Sema 2.4 mg - Placebo ETD* | 4.89 [1.97;7.81] | 0.0010 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 2.05 [-0.76;4.86] | 0.1529 | |
| IWQOL-Lite-CT Psychosocial | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 76.7 (19.7) | 74.8 (21.6) | 77.0 (19.8) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 8.28 | 8.98 | 6.04 |
| Sema 2.4 mg - Placebo ETD* | 2.93 [0.72;5.14] | 0.0094 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 0.70 [-1.53;2.92] | 0.5392 | |
| IWQOL-Lite-CT Total | | | |
| Baseline - Mean [SD] [1] | 74.5 (18.6) | 71.9 (20.9) | 74.2 (19.2) |
| Change from baseline to week 68 [2] | 7.91 | 9.24 | 5.67 |
| Sema 2.4 mg - Placebo ETD* | 3.57 [1.21;5.93] | 0.0031 | |
| Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg, ETD* | 1.33 [-1.01;3.67] | 0.2644 | |

[1] observed values; [2] estimated values; *[95% CI], p-value; CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SD: standard deviation

安全性の結果：

BMIが27 kg/m²以上の2型糖尿病患者を対象として実施した本試験では、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてセマグルチド2.4 mgを週1回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、GLP1受容体作動薬で予想されるプロファイルに一致するものであった。主な安全性及び忍容性の結果を以下に要約する。

有害事象

- 有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（76.9%）と比較して、セマグルチド2.4 mg群（87.6%）及びセマグルチド1.0 mg群（81.8%）で高かった。
 - 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド1.0 mg群（7.7%）で最も低く、セマグルチド2.4 mg群とプラセボ群で同程度であった（9.9%及び9.2%）。
 - 有害事象により治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、セマグルチドの2群で高かった（セマグルチド2.4 mg群で6.2%、セマグルチド1.0 mg群で5.0%、プラセボ群で3.5%）。
 - 有害事象による治験薬の投与中止は、主に最初の12週間に認められた。
 - 各投与群の1例が試験期間中に死亡した。死因は、1例が心筋梗塞（セマグルチド2.4 mg群）、1例が心肺停止（セマグルチド1.0 mg群）、1例が転移性肝細胞癌（プラセボ群）であった。
- 胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して（34.3%）。セマグルチド1.0 mg群及びセマグルチド2.4 mg群（57.5%及び63.5%）で高かった。
- 最も高頻度に発現した事象〔基本語（PT）〕は悪心、嘔吐、下痢及び便秘であった。
 - ほとんどの有害事象は非重篤で軽度であり、持続時間は短く、被験者の回復が確認された。

その他の注目すべき安全性領域

- イベント判定委員会により確定された急性膵炎は計2件（セマグルチド2.4 mg群及びプラセボ群で各1件）報告された。
- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数は、セマグルチド群でプラセボ群と比較して多かった（セマグルチド2.4 mg群で51件、セマグルチド1.0 mg群で29件、プラセボ群で18件）。いずれの群でも、ほとんどの事象はSU投与下で発現した。重度の低血糖1件がセマグルチド2.4 mg群で報告された。
- 網膜障害関連の有害事象を発現した被験者の割合はセマグルチドの2群で高く、その差は主に糖尿病性網膜症（PT）によるものであった（セマグルチド2.4 mg群：4.0%、セマグルチド1.0 mg群：2.7%、プラセボ群：2.7%）。網膜障害の大多数は軽度であり、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。
- 精神障害関連の有害事象はすべての投与群で認められた（セマグルチド2.4 mg群：6.0%、セマグルチド1.0 mg群：5.7%、プラセボ群：3.7%）。最も高頻度に認められた事象（PT）は、不眠症、不安、うつ病及び抑うつ気分であった。いずれの有害事象も軽度であり、大多数は治験薬投与を継続

しても回復した。いずれの有害事象も、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。

- 心血管障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数において、治験薬投与による明らかな影響は認められなかった。有害事象は複数の SOC 及び PT に分布していた。大部分の事象は軽度又は中等度であり、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。
- 急性腎不全を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、すべての投与群で低かった（セマグルチド 2.4 mg 群：1.0%、0.9 件/100 人・年、セマグルチド 1.0 mg 群：0.5%、0.4 件/100 人・年、プラセボ群：0.5%、0.4 件/100 人・年）。1 件を除くすべての事象が、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、すべての被験者で当該事象からの回復が確認された。
- その他の注目すべき安全性領域には、特筆すべき投与群間の違いは認められなかった。

表 8 有害事象（注目すべき安全性領域を含む）

| | Sema 1.0 mg | | | | Sema 2.4 mg | | | | Placebo | | | |
|------------------------------------|-------------|-----|------|-------|-------------|-----|------|-------|------------|-----|------|-------|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 402 | | | | 403 | | | | 402 | | | |
| Patient years of exposure (PYE) | 529.8 | | | | 533.0 | | | | 528.3 | | | |
| Patient years of observation (PYO) | 569.1 | | | | 572.8 | | | | 566.6 | | | |
| Adverse Events (OT) | 329 (81.8) | | 1859 | 350.9 | 353 (87.6) | | 2197 | 412.2 | 309 (76.9) | | 1388 | 262.7 |
| Adverse Events (IT) | 336 (83.6) | | 1952 | 343.0 | 354 (87.8) | | 2313 | 403.8 | 315 (78.4) | | 1450 | 255.9 |
| Serious events (OT) | 31 (7.7) | | 53 | 10.0 | 40 (9.9) | | 71 | 13.3 | 37 (9.2) | | 53 | 10.0 |
| Serious events (IT) | 37 (9.2) | | 59 | 10.4 | 41 (10.2) | | 79 | 13.8 | 38 (9.5) | | 61 | 10.8 |
| Severe events (OT) | 22 (5.5) | | 43 | 8.1 | 27 (6.7) | | 51 | 9.6 | 28 (7.0) | | 39 | 7.4 |
| Severe events (IT) | 24 (6.0) | | 46 | 8.1 | 27 (6.7) | | 58 | 10.1 | 28 (7.0) | | 43 | 7.6 |
| Fatal events (OT) | 0 | | | | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 |
| Fatal events (IT) | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 | 1 (0.2) | | 3 | 0.5 |
| Probably related events (OT) | 133 (33.1) | | 344 | 64.9 | 169 (41.9) | | 456 | 85.5 | 62 (15.4) | | 100 | 18.9 |
| Possibly related events (OT) | 153 (38.1) | | 407 | 76.8 | 182 (45.2) | | 534 | 100.2 | 93 (23.1) | | 170 | 32.2 |
| Permanent treatm. discontin. (OT) | 20 (5.0) | | 23 | 4.3 | 25 (6.2) | | 34 | 6.4 | 14 (3.5) | | 18 | 3.4 |
| Adverse events of special interest | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders (OT) | 231 (57.5) | | 724 | 136.7 | 256 (63.5) | | 924 | 173.3 | 138 (34.3) | | 262 | 49.6 |
| Gallbladder-related disorders (OT) | 4 (1.0) | | 4 | 0.8 | 1 (0.2) | | 2 | 0.4 | 3 (0.7) | | 4 | 0.8 |
| Acute pancreatitis (OT)# | 0 | | | | 1 (0.2) | | 3 | 0.5 | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 |
| Cardiovascular disorders (IT) | 35 (8.7) | | 44 | 7.7 | 50 (12.4) | | 72 | 12.6 | 39 (9.7) | | 55 | 9.7 |
| All neoplasms (IT) | 29 (7.2) | | 36 | 6.3 | 21 (5.2) | | 27 | 4.7 | 28 (7.0) | | 34 | 6.0 |
| Malignant neoplasms (IT) | 7 (1.7) | | 8 | 1.4 | 5 (1.2) | | 6 | 1.0 | 8 (2.0) | | 9 | 1.6 |
| Hepatic events (OT) | 10 (2.5) | | 11 | 2.1 | 10 (2.5) | | 12 | 2.3 | 14 (3.5) | | 21 | 4.0 |
| Acute renal failure (OT) | 2 (0.5) | | 2 | 0.4 | 4 (1.0) | | 5 | 0.9 | 2 (0.5) | | 2 | 0.4 |
| Hypoglycaemia (OT) | 22 (5.5) | | 29 | 5.5 | 23 (5.7) | | 51 | 9.6 | 12 (3.0) | | 18 | 3.4 |
| Injection site reactions (OT) | 6 (1.5) | | 7 | 1.3 | 12 (3.0) | | 18 | 3.4 | 10 (2.5) | | 18 | 3.4 |
| Allergic reactions (OT) | 22 (5.5) | | 24 | 4.5 | 26 (6.5) | | 29 | 5.4 | 18 (4.5) | | 21 | 4.0 |
| Psychiatric disorders (OT) | 23 (5.7) | | 28 | 5.3 | 24 (6.0) | | 29 | 5.4 | 15 (3.7) | | 16 | 3.0 |
| Rare events (OT) | 4 (1.0) | | 4 | 0.8 | 3 (0.7) | | 3 | 0.6 | 2 (0.5) | | 2 | 0.4 |
| Retinal disorders (IT) | 25 (6.2) | | 30 | 5.3 | 28 (6.9) | | 36 | 6.3 | 17 (4.2) | | 19 | 3.4 |
| Overdose (OT) | 4 (1.0) | | 6 | 1.1 | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 | 2 (0.5) | | 3 | 0.6 |
| Medication errors (OT) | 5 (1.2) | | 8 | 1.5 | 2 (0.5) | | 2 | 0.4 | 2 (0.5) | | 3 | 0.6 |
| Abuse or misuse (OT) | 1 (0.2) | | 1 | 0.2 | 0 | | | | 0 | | | |

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events, R: Event rate per 100 years. PYO: The duration of the in-trial period in years. PYE: The duration of the on-treatment period in years. OT: On-treatment. IT: In-trial. #EAC confirmed acute pancreatitis On-treatment adverse events have onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

臨床検査項目の評価

- セマグルチドの 2 群でリパーゼ及びアミラーゼの増加が認められ、ベースラインに対する比は以下のとおりであった：
 - アミラーゼ：1.19（セマグルチド 1.0 mg 群）、1.24（セマグルチド 2.4 mg 群）及び 1.06（プラセボ群）
 - リパーゼ：1.31（セマグルチド 1.0 mg 群）、1.41（セマグルチド 2.4 mg 群）及び 0.99（プラセボ群）
- リパーゼ及びアミラーゼの増加が認められたのは投与期間の最初の 20 週間であり、その後は全く又はほとんど増加がみられなかった。
- 3 投与群すべてで、eGFR 値が投与期間の最初の 20 週間にやや減少した。eGFR 値の減少は一過性であり、68 週には 3 投与群すべてでベースライン値に戻っていた〔68 週におけるベースラインに対する比：0.99（セマグルチド 1.0 mg 群）、0.98（セマグルチド 2.4 mg 群）及び 1.00（プラセボ群）〕。

- カルシトニンには注目すべき変化は認められず、68週におけるベースラインに対する比は0.95（セマグルチド1.0mg群）、0.94（セマグルチド2.4mg群）及び0.96（プラセボ群）であった。
- その他の臨床検査項目の評価からは、安全性の懸念は認められなかった。

バイタルサイン

セマグルチド群で脈拍数の増加が認められた。ベースラインから68週までの変化量の推定値は、セマグルチド1.0mg群で1.77拍/分、セマグルチド2.4mg群で2.49拍/分、プラセボ群で-0.23拍/分であり、群差の推定値は、セマグルチド2.4mg vs. プラセボで2.71拍/分（95%信頼区間：1.43～3.99拍/分）、セマグルチド2.4mg vs. セマグルチド1.0mgで0.71拍/分（95%信頼区間：-0.56～1.99拍/分）であった。

結論：

本試験では、2型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者を、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2.4mg、セマグルチド1.0mg又はプラセボの68週間投与に無作為に割り付けたところ、以下の結論が得られた。

- 体重減少率（5%以上、10%以上及び15%以上の体重減少を達成した被験者の割合を含む）、ウエスト周囲長、HbA1c、収縮期血圧、SF-36の身体機能のスコア、及IWQOL-Lite-CTのphysical function domain scoreについて、プラセボに対するセマグルチド2.4mgの優越性が検証された。セマグルチド2.4mg群及びプラセボ群の体重減少率は、それぞれ-9.64%及び-3.42%であり、群差の推定値は-6.21%（95%信頼区間：-7.28～-5.15）であった。
- 体重減少率について、セマグルチド1.0mgに対するセマグルチド2.4mgの優越性が検証された。
- 一部の脂質検査項目、血糖コントロール〔HbA1cがレスポonder基準（6.5%以下及び7%未満）を満たす被験者の割合〕、SF-36の身体機能のスコアに加えて一部のドメイン/コンポーネント・サマリースコア、IWQOL-Lite-CTのphysical function domain scoreに加えてすべてのドメインスコア、及び心血管系リスクに関連するバイオマーカー（CRP）についても、プラセボと比較してセマグルチド2.4mgによる治療の高いベネフィットが示された。
- セマグルチド2.4mgの忍容性は概して良好であり、その安全性及び忍容性プロファイルはGLP-1受容体作動薬の薬剤クラスのプロファイルと同様であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013年）、GCPに関するICHガイドライン（2016年）及び21 CFR 312.120を遵守して実施された。