2.7.6.12.2　有害事象（全集団）に関する表

4374 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	402				403				402			
Patient years of exposure (PYE)	529.8				533.0				528.3			
Events	329	(81.8)	1859	350.9	353	(87.6)	2197	412.2	309	(76.9)	1388	262.7
胃腸障害	231	(57.5)	724	136.7	256	(63.5)	924	173.3	138	(34.3)	262	49.6
消化管徴候および症状	187	(46.5)	432	81.5	200	(49.6)	601	112.7	76	(18.9)	115	21.8
悪心	129	(32.1)	198	37.4	136	(33.7)	249	46.7	37	(9.2)	45	8.5
嘔吐	54	(13.4)	93	17.6	88	(21.8)	188	35.3	11	(2.7)	12	2.3
消化不良	27	(6.7)	27	5.1	25	(6.2)	30	5.6	5	(1.2)	5	0.9
腹部膨満	9	(2.2)	12	2.3	24	(6.0)	30	5.6	11	(2.7)	13	2.5
おくび	11	(2.7)	16	3.0	16	(4.0)	21	3.9	1	(0.2)	1	0.2
鼓腸	21	(5.2)	25	4.7	16	(4.0)	21	3.9	7	(1.7)	9	1.7
上腹部痛	11	(2.7)	11	2.1	16	(4.0)	21	3.9	11	(2.7)	13	2.5
腹痛	17	(4.2)	20	3.8	13	(3.2)	15	2.8	5	(1.2)	5	0.9
腹部不快感	15	(3.7)	17	3.2	13	(3.2)	15	2.8	7	(1.7)	7	1.3
下腹部痛	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6
吐き戻し	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
異常便	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
胃腸音異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
空気嚥下	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
消化器痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
心窩部不快感	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
レッチング	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
呼気臭	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
軟便	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
腹部硬直	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
変色便	0				0				1	(0.2)	1	0.2
嚥下障害	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
肛門失禁	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管運動および排泄障害	125	(31.1)	243	45.9	143	(35.5)	239	44.8	70	(17.4)	101	19.1

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
下痢	89	(22.1)	158	29.8	86	(21.3)	141	26.5	48	(11.9)	66	12.5
便秘	51	(12.7)	70	13.2	70	(17.4)	82	15.4	22	(5.5)	26	4.9
胃食道逆流性疾患	13	(3.2)	14	2.6	12	(3.0)	13	2.4	7	(1.7)	7	1.3
過敏性腸症候群	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
消化管運動障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
便習慣変化	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
胃食道括約筋機能不全	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管運動過剰	0				0				1	(0.2)	1	0.2
消化管の状態ＮＥＣ	7	(1.7)	8	1.5	18	(4.5)	21	3.9	6	(1.5)	6	1.1
胃酸過多	5	(1.2)	6	1.1	11	(2.7)	14	2.6	2	(0.5)	2	0.4
食中毒	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	0			
胃腸障害	0				3	(0.7)	3	0.6	0			
バレット食道	0				0				2	(0.5)	2	0.4
胃障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
消化管メラノーシス	0				0				1	(0.2)	1	0.2
消化管炎症性疾患	9	(2.2)	9	1.7	17	(4.2)	20	3.8	6	(1.5)	8	1.5
胃炎	6	(1.5)	6	1.1	11	(2.7)	13	2.4	4	(1.0)	6	1.1
小腸炎	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
腸炎	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
十二指腸炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性胃炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
大腸炎	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
歯牙および歯肉の状態	8	(2.0)	9	1.7	10	(2.5)	11	2.1	7	(1.7)	7	1.3
歯痛	4	(1.0)	5	0.9	5	(1.2)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
齲歯	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	5	0.9
歯の沈着物	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
歯肉腫脹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
歯周病	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管血行障害	3	(0.7)	5	0.9	9	(2.2)	9	1.7	2	(0.5)	2	0.4
痔核	2	(0.5)	3	0.6	9	(2.2)	9	1.7	1	(0.2)	1	0.2
血栓性痔核	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
食道静脈瘤	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
消化管出血ＮＥＣ	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
マロリー・ワイス症候群	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
血便排泄	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	0			
上部消化管出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
腹腔内出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
直腸出血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腹腔内血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
唾液腺疾患	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
口内乾燥	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
耳下腺腫大	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
流涎過多	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
非感染性唾液腺炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	5	0.9
腹部ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
腹壁血腫	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
裂孔ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
臍ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
鼠径ヘルニア	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
良性消化管新生物	5	(1.2)	6	1.1	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8
胃ポリープ	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
大腸ポリープ	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
口腔内軟部組織疾患	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8
口腔内潰瘍形成	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
口内炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
アフタ性潰瘍	0				0				2	(0.5)	2	0.4
口唇腫脹	0				0				1	(0.2)	1	0.2
嚥下痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
憩室疾患	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
腸憩室	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
憩室	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.6
消化管狭窄および閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
小腸閉塞	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
消化管潰瘍および穿孔	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
びらん性胃炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胃潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
憩室穿孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肛門および直腸の状態ＮＥＣ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
裂肛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
膵外分泌障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
閉塞性膵炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
膵嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
吸収不良性疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2
吸収不良	0				0				1	(0.2)	1	0.2
舌疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
舌痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腹膜および後腹膜疾患	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
後腹膜腫瘤	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
感染症および寄生虫症	166	(41.3)	318	60.0	179	(44.4)	345	64.7	175	(43.5)	359	68.0
詳細不明な感染体による感染症	146	(36.3)	250	47.2	162	(40.2)	289	54.2	147	(36.6)	281	53.2
上咽頭炎	47	(11.7)	69	13.0	68	(16.9)	115	21.6	59	(14.7)	92	17.4
上気道感染	37	(9.2)	54	10.2	42	(10.4)	48	9.0	38	(9.5)	50	9.5
胃腸炎	24	(6.0)	28	5.3	14	(3.5)	15	2.8	13	(3.2)	15	2.8
気管支炎	10	(2.5)	11	2.1	14	(3.5)	16	3.0	13	(3.2)	15	2.8
副鼻腔炎	6	(1.5)	6	1.1	14	(3.5)	19	3.6	11	(2.7)	13	2.5
尿路感染	17	(4.2)	21	4.0	13	(3.2)	16	3.0	12	(3.0)	16	3.0
結膜炎	3	(0.7)	5	0.9	5	(1.2)	5	0.9	4	(1.0)	5	0.9
爪囲炎	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
肺炎	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	5	0.9	5	(1.2)	5	0.9
扁桃炎	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
膀胱炎	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	3	(0.7)	5	0.9
咽頭炎	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	7	(1.7)	7	1.3
下気道感染	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	6	(1.5)	6	1.1

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
消化管感染	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2
外耳炎	5	(1.2)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
急性副鼻腔炎	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	5	0.9
限局性感染	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
歯感染	3	(0.7)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
外陰腟炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4	0			
感染性皮膚嚢腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
気道感染	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	0.9
急性中耳炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
憩室炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
歯周炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4
歯膿瘍	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4
処置後感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
腎感染	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
虫垂炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
乳腺炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
乳房膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
尿路性敗血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚感染	0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
鼻炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8
埋込み部位感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性副鼻腔炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
関節膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼感染	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
気管炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
気管気管支炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
急性腎盂腎炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
結腸膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
喉頭炎	3	(0.7)	4	0.8	0				0			
骨髄炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
歯冠周囲炎	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
歯髄炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
歯肉炎	0				0				3	(0.7)	3	0.6
歯肉膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
耳感染	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
術後創感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
創傷感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
唾液腺炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
蓄膿	0				0				1	(0.2)	1	0.2
中耳炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
乳様突起炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
敗血症	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
麦粒腫	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
皮下組織膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
副鼻腔気管支炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
慢性中耳炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
迷路炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腟感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
ウイルス感染症	35	(8.7)	41	7.7	36	(8.9)	41	7.7	36	(9.0)	42	7.9
インフルエンザ	17	(4.2)	19	3.6	15	(3.7)	16	3.0	18	(4.5)	22	4.2
ウイルス性胃腸炎	5	(1.2)	5	0.9	6	(1.5)	7	1.3	7	(1.7)	7	1.3
ウイルス感染	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	5	0.9	3	(0.7)	4	0.8
帯状疱疹	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
インフルエンザ性肺炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ウイルス性咽頭炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ウイルス性下痢	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ウイルス性気道感染	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
ヘルペスウイルス感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
眼帯状疱疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
口腔ヘルペス	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
ウイルス性耳感染	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
ウイルス性上気道感染	3	(0.7)	4	0.8	0				1	(0.2)	1	0.2
チクングニヤウイルス感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
ライノウイルス感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
細菌感染症	10	(2.5)	13	2.5	8	(2.0)	8	1.5	12	(3.0)	18	3.4
蜂巣炎	5	(1.2)	6	1.1	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	5	0.9
せつ	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
ブドウ球菌感染	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8
細菌性耳感染	1	(0.2)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	0			
細菌性膣症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
乳房蜂巣炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
ブドウ球菌性創感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
ヘリコバクター感染	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
ヘリコバクター性胃炎	0				0				2	(0.5)	2	0.4
真菌感染症	14	(3.5)	14	2.6	7	(1.7)	7	1.3	15	(3.7)	17	3.2
爪真菌症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
外陰部膣カンジダ症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8
外陰膣真菌感染	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
真菌感染	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
足部白癬	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
皮膚真菌感染	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
カンジダ感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
カンジダ性亀頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
真菌性性器感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
性器カンジダ症	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
爪の皮膚糸状菌症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
白癬感染	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
皮膚カンジダ	0				0				1	(0.2)	1	0.2
癜風	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
外部寄生生物感染症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
ダニ皮膚炎	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	99	(24.6)	147	27.7	98	(24.3)	151	28.3	84	(20.9)	126	23.8
筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	57	(14.2)	66	12.5	56	(13.9)	66	12.4	33	(8.2)	38	7.2
背部痛	28	(7.0)	30	5.7	27	(6.7)	30	5.6	14	(3.5)	15	2.8
四肢痛	12	(3.0)	12	2.3	16	(4.0)	16	3.0	10	(2.5)	10	1.9
頚部痛	2	(0.5)	2	0.4	8	(2.0)	8	1.5	3	(0.7)	3	0.6
筋骨格痛	8	(2.0)	8	1.5	7	(1.7)	7	1.3	6	(1.5)	6	1.1
リウマチ性障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
筋拘縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
筋骨格系胸痛	5	(1.2)	6	1.1	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
頚部腫瘤	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
側腹部痛	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	0			
筋骨格硬直	0				0				1	(0.2)	1	0.2
筋骨格不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2
四肢腫瘤	1	(0.2)	2	0.4	0				0			
足底筋膜炎	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
腋窩腫瘤	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
関節障害	38	(9.5)	46	8.7	44	(10.9)	57	10.7	41	(10.2)	49	9.3
関節痛	24	(6.0)	27	5.1	23	(5.7)	29	5.4	20	(5.0)	20	3.8
変形性関節症	2	(0.5)	2	0.4	11	(2.7)	14	2.6	12	(3.0)	13	2.5
関節周囲炎	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	5	0.9	1	(0.2)	1	0.2
肩回旋筋腱板症候群	5	(1.2)	7	1.3	3	(0.7)	4	0.8	0			
関節炎	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
変形性脊椎症	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	6	(1.5)	6	1.1
関節腫脹	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
乾癬性関節症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
関節リウマチ	0				0				1	(0.2)	2	0.4
関節障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
関節滲出液	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
更年期関節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経障害性関節症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
仙腸骨炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
痛風性関節炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
筋障害	12	(3.0)	16	3.0	10	(2.5)	12	2.3	8	(2.0)	9	1.7
筋肉痛	6	(1.5)	8	1.5	5	(1.2)	7	1.3	4	(1.0)	5	0.9
筋痙縮	7	(1.7)	8	1.5	5	(1.2)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
筋力低下	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腹直筋離開	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腱、靭帯および軟骨障害	6	(1.5)	6	1.1	5	(1.2)	5	0.9	9	(2.2)	10	1.9
弾発指	0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
骨端症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
腱炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	6	1.1
腱障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
半月板変性	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
肋軟骨炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
腱痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
靭帯石灰化	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
滑膜および滑液包障害	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	6	1.1
滑液包炎	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	6	1.1
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	5	(1.2)	5	0.9	3	(0.7)	3	0.6	8	(2.0)	9	1.7
椎間板突出	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6
脊柱平坦化	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脊椎すべり症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
側弯症	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
足変形	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.4
椎間板変性症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
骨障害（先天性障害および骨折を除く）	6	(1.5)	6	1.1	3	(0.7)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
外骨腫	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
骨減少症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
骨粗鬆症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
骨病変	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
骨炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
骨痛	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
中足骨痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
結合組織障害（先天性障害を除く）	0				0				1	(0.2)	1	0.2
リウマチ性多発筋痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経系障害	63	(15.7)	105	19.8	82	(20.3)	118	22.1	63	(15.7)	92	17.4
頭痛	36	(9.0)	56	10.6	37	(9.2)	46	8.6	24	(6.0)	32	6.1
頭痛	33	(8.2)	48	9.1	31	(7.7)	40	7.5	20	(5.0)	27	5.1
片頭痛	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	0			
前兆を伴う片頭痛	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
緊張性頭痛	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
後頭神経痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.2)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
神経学的障害ＮＥＣ	28	(7.0)	33	6.2	36	(8.9)	46	8.6	31	(7.7)	38	7.2
浮動性めまい	18	(4.5)	21	4.0	19	(4.7)	20	3.8	13	(3.2)	15	2.8
錯感覚	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	7	1.3	6	(1.5)	7	1.3
味覚不全	0				4	(1.0)	8	1.5	1	(0.2)	1	0.2
感覚鈍麻	0				3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
傾眠	0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
失神	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
体位性めまい	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0			
知覚過敏	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
意識消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2
異常感覚	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
下肢静止不能症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2
協調運動異常	0				0				1	(0.2)	1	0.2
幻肢症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
失語症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
失神寸前の状態	0				0				2	(0.5)	2	0.4
神経痛	0				0				2	(0.5)	2	0.4
頭部不快感	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
味覚減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
味覚消失	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
嗜眠	0				0				2	(0.5)	2	0.4
中枢神経系血管障害	2	(0.5)	2	0.4	8	(2.0)	11	2.1	2	(0.5)	3	0.6
頚動脈狭窄	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
頚動脈硬化症	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
脳血管発作	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
くも膜下出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脊髄硬膜外血腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大脳動脈狭窄	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大脳動脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脳梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
虚血性脳卒中	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.4
末梢性ニューロパチー	6	(1.5)	7	1.3	4	(1.0)	4	0.8	7	(1.7)	8	1.5
感覚異常性大腿神経痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
手根管症候群	3	(0.7)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6
神経圧迫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
多発ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
脊髄および神経根障害	5	(1.2)	5	0.9	3	(0.7)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
坐骨神経痛	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
神経根障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
仙部神経根症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頚髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
頚腕症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腰髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
脳症	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
肝性脳症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
低ナトリウム血性脳症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脳神経障害（新生物を除く）	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
顔面麻痺	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
無嗅覚	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
睡眠障害（亜型を含む）	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
過眠症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
精神的機能障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8
記憶障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
アルツハイマー型認知症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血管性認知症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
健忘	0				0				3	(0.7)	3	0.6
脳器質性疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脳室拡張	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
運動障害（パーキンソニズムを含む）	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
振戦	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
眼部神経学的障害	0				0				2	(0.5)	2	0.4
視野欠損	0				0				2	(0.5)	2	0.4
発作（亜型を含む）	0				0				1	(0.2)	1	0.2
部分発作	0				0				1	(0.2)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	51	(12.7)	69	13.0	69	(17.1)	93	17.4	46	(11.4)	61	11.5
全身障害ＮＥＣ	40	(10.0)	52	9.8	57	(14.1)	68	12.8	28	(7.0)	30	5.7
疲労	19	(4.7)	26	4.9	28	(6.9)	29	5.4	4	(1.0)	4	0.8
無力症	4	(1.0)	4	0.8	7	(1.7)	8	1.5	1	(0.2)	1	0.2
インフルエンザ様疾患	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	6	1.1	3	(0.7)	3	0.6
倦怠感	1	(0.2)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2
早期満腹	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
非心臓性胸痛	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	0			
疼痛	5	(1.2)	5	0.9	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6
末梢腫脹	0				2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8
末梢性浮腫	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8
顔面浮腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胸痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8
胸部不快感	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
空腹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
口渇感減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
腫脹	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
冷感	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ポリープ	1	(0.2)	2	0.4	0				0			
悪寒	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
異物感	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
炎症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
口渇	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2
投与部位反応	6	(1.5)	7	1.3	13	(3.2)	19	3.6	10	(2.5)	18	3.4
注射部位疼痛	4	(1.0)	4	0.8	7	(1.7)	9	1.7	3	(0.7)	7	1.3
注射部位紅斑	0				3	(0.7)	3	0.6	0			
注射部位内出血	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	6	1.1
注射部位反応	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
注射部位腫瘤	0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
埋込み部位疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
注射部位出血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
注射部位不快感	0				0				2	(0.5)	2	0.4
注射部位蕁麻疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2
体温異常	9	(2.2)	9	1.7	4	(1.0)	4	0.8	9	(2.2)	12	2.3
発熱	9	(2.2)	9	1.7	4	(1.0)	4	0.8	9	(2.2)	12	2.3
治療的効果および非治療的効果（毒性を除く）	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
薬物不耐性	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
組織障害ＮＥＣ	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
腫瘤	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
小結節	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
医療機器に関連した合併症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
医療機器関連合併症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
代謝および栄養障害	48	(11.9)	68	12.8	56	(13.9)	66	12.4	53	(13.2)	61	11.5
食欲および総合的栄養摂取障害	32	(8.0)	40	7.6	41	(10.2)	46	8.6	16	(4.0)	18	3.4
食欲減退	29	(7.2)	34	6.4	38	(9.4)	41	7.7	15	(3.7)	17	3.2
過食	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
過体重	0				1	(0.2)	2	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 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
食欲亢進	4	(1.0)	5	0.9	1	(0.2)	1	0.2	0			
悪液質	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
肥満	0				0				1	(0.2)	1	0.2
電解質および水分バランス異常	6	(1.5)	7	1.3	7	(1.7)	7	1.3	3	(0.7)	3	0.6
脱水	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
低カリウム血症	2	(0.5)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	0			
低ナトリウム血症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
高カリウム血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脂質代謝障害	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	5	0.9	9	(2.2)	9	1.7
脂質異常症	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	6	(1.5)	6	1.1
高トリグリセリド血症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
高脂血症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
高コレステロール血症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
ビタミン関連障害	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
ビタミンＢ群欠乏	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
葉酸欠乏	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ビタミンＤ欠乏	0				0				1	(0.2)	1	0.2
プリンおよびピリミジン代謝障害	3	(0.7)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	5	0.9
痛風	3	(0.7)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	4	0.8
高尿酸血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8
低マグネシウム血症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
高カルシウム血症	2	(0.5)	2	0.4	0				2	(0.5)	2	0.4
高カルシトニン血症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
低カルシウム血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
酸・アルカリ障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
乳酸アシドーシス	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
糖代謝障害（糖尿病を含む）	3	(0.7)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	20	(5.0)	20	3.8
糖尿病	0				1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	6	1.1
２型糖尿病	0				0				3	(0.7)	3	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 High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
コントロール不良の糖尿病	1	(0.2)	2	0.4	0				5	(1.2)	5	0.9
高インスリン血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
高血糖	1	(0.2)	1	0.2	0				5	(1.2)	5	0.9
低血糖	0				0				1	(0.2)	1	0.2
糖尿病合併症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
糖尿病性ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
糖尿病性代謝代償不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
代謝障害ＮＥＣ	1	(0.2)	2	0.4	0				0			
高アミラーゼ血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
高リパーゼ血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
鉄および微量金属代謝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
鉄欠乏	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
眼障害	46	(11.4)	65	12.3	50	(12.4)	69	12.9	42	(10.4)	56	10.6
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	12	(3.0)	13	2.5	21	(5.2)	23	4.3	11	(2.7)	12	2.3
糖尿病網膜症	11	(2.7)	12	2.3	15	(3.7)	16	3.0	11	(2.7)	12	2.3
高血圧性網膜症	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
非増殖性網膜症	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
網膜出血	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
網膜動脈閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
眼前方部構造変化、沈着および変性	8	(2.0)	8	1.5	9	(2.2)	11	2.1	12	(3.0)	15	2.8
白内障	5	(1.2)	5	0.9	5	(1.2)	6	1.1	8	(2.0)	9	1.7
眼瞼皮膚弛緩症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
前房狭隅角	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
嚢下白内障	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮質白内障	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
核性白内障	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	2	0.4
後嚢部混濁	0				0				1	(0.2)	1	0.2
瞼裂斑	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼部感染、刺激症状および炎症	13	(3.2)	13	2.5	8	(2.0)	10	1.9	6	(1.5)	6	1.1

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
黄斑浮腫	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6	0			
眼瞼炎	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
マイボーム腺機能不全	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
角膜炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
眼充血	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
眼瞼発疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ぶどう膜炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
アレルギー性結膜炎	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
眼そう痒症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
眼瞼腫脹	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
上強膜炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
点状角膜炎	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
眼部障害ＮＥＣ	8	(2.0)	8	1.5	8	(2.0)	8	1.5	7	(1.7)	7	1.3
ドライアイ	4	(1.0)	4	0.8	6	(1.5)	6	1.1	5	(1.2)	5	0.9
硝子体障害	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
流涙増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
眼瞼障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
網膜障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	10	(2.5)	12	2.3	6	(1.5)	6	1.1	3	(0.7)	4	0.8
黄斑線維症	1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
視神経乳頭障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
硝子体剥離	1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
網膜色素上皮剥離	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
網膜色素脱失	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
網膜変性	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
黄斑変性	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
加齢黄斑変性	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
視神経萎縮	0				0				1	(0.2)	1	0.2
硝子体浮遊物	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
脈絡膜ジストロフィー	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
網膜ドルーゼン	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
視覚障害	8	(2.0)	8	1.5	5	(1.2)	5	0.9	8	(2.0)	8	1.5

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
霧視	4	(1.0)	4	0.8	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
近視	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
視力障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
遠視	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
病的近視	0				0				1	(0.2)	1	0.2
乱視	0				0				3	(0.7)	3	0.6
老視	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
緑内障および高眼圧症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
緑内障	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
眼球感覚神経障害ＮＥＣ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
眼精疲労	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
眼神経筋障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
眼瞼下垂	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
眼部出血および血管障害ＮＥＣ	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
眼出血	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
結膜出血	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
視神経乳頭出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
傷害、中毒および処置合併症	51	(12.7)	71	13.4	48	(11.9)	68	12.8	49	(12.2)	61	11.5
損傷ＮＥＣ	37	(9.2)	49	9.2	32	(7.9)	39	7.3	36	(9.0)	40	7.6
肉離れ	5	(1.2)	5	0.9	8	(2.0)	8	1.5	1	(0.2)	1	0.2
転倒	8	(2.0)	8	1.5	5	(1.2)	6	1.1	2	(0.5)	3	0.6
四肢損傷	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	0			
皮膚裂傷	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
靭帯捻挫	6	(1.5)	8	1.5	3	(0.7)	3	0.6	6	(1.5)	6	1.1
骨挫傷	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
挫傷	0				2	(0.5)	3	0.6	8	(2.0)	9	1.7
外傷後疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
外傷性血胸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
顔面損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
筋損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
交通事故	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
歯牙破折	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
上顎炎	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
節足動物刺傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頭部損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
動物咬傷	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
皮膚擦過傷	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
外傷後頚部症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
角膜損傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼内異物	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胸部損傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2
筋断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
硬膜下血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脊柱損傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
節足動物咬傷	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
創傷	0				0				3	(0.7)	3	0.6
頭蓋脳損傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
軟部組織損傷	5	(1.2)	5	0.9	0				0			
腹部損傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腱損傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腱断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
靱帯断裂	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
骨および関節損傷	8	(2.0)	9	1.7	14	(3.5)	19	3.6	13	(3.2)	13	2.5
足骨折	0				4	(1.0)	4	0.8	3	(0.7)	3	0.6
肋骨骨折	0				4	(1.0)	4	0.8	0			
上腕骨骨折	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
ストレス骨折	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
関節損傷	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	0.9
胸椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頚椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
手首関節骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
半月板損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
リスフラン骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2
関節脱臼	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
胸骨骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
骨亀裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
手骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脊椎骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
足関節部骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
軟骨損傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
処置による損傷および合併症ＮＥＣ	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	5	0.9	5	(1.2)	5	0.9
処置後出血	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
移植片合併症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
術後貧血	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
処置による疼痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
歯科修復不成功	0				0				1	(0.2)	1	0.2
術後皮膚裂傷	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
処置後合併症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
切開部位痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
物理的要因による損傷	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	0			
サンバーン	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
低圧症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
熱傷	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
熱中症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題	5	(1.2)	8	1.5	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	3	0.6
規定量以上の投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
偶発的過量投与	3	(0.7)	5	0.9	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6
誤用量投与	1	(0.2)	2	0.4	0				0			
用量算出過誤	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
過量投与および過少量投与ＮＥＣ	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
企図的過量投与	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	(9.0)	44	8.3	47	(11.7)	62	11.6	36	(9.0)	43	8.1
気道徴候および症状	13	(3.2)	13	2.5	19	(4.7)	19	3.6	9	(2.2)	9	1.7
口腔咽頭痛	8	(2.0)	8	1.5	7	(1.7)	7	1.3	6	(1.5)	6	1.1
鼻漏	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	0			
発声障害	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
しゃっくり	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
咽喉乾燥	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
呼吸時疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
口腔咽頭不快感	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
失声症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上気道うっ血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上気道咳症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2
鼻部不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2
呼吸器系障害ＮＥＣ	16	(4.0)	17	3.2	18	(4.5)	19	3.6	15	(3.7)	18	3.4
咳嗽	10	(2.5)	11	2.1	9	(2.2)	9	1.7	7	(1.7)	8	1.5
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	0			
肺腫瘤	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	0			
呼吸障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8
呼吸困難	0				0				2	(0.5)	2	0.4
低酸素症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
上気道障害（感染を除く）	6	(1.5)	7	1.3	10	(2.5)	12	2.3	8	(2.0)	9	1.7
鼻出血	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	0.9	5	(1.2)	5	0.9
アレルギー性鼻炎	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	0			
鼻閉	2	(0.5)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	3	0.6
副鼻腔うっ血	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
気管支障害（新生物を除く）	5	(1.2)	5	0.9	7	(1.7)	9	1.7	6	(1.5)	6	1.1
喘息	3	(0.7)	3	0.6	5	(1.2)	6	1.1	3	(0.7)	3	0.6
気管支痙攣	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
小児喘息	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
下気道障害（閉塞および感染を除く）	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
特発性間質性肺炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
無気肺	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
肺気腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
胸膜障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
気胸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚および皮下組織障害	38	(9.5)	43	8.1	40	(9.9)	54	10.1	37	(9.2)	42	7.9
表皮および皮膚異常	23	(5.7)	25	4.7	27	(6.7)	35	6.6	22	(5.5)	23	4.4
発疹	5	(1.2)	5	0.9	7	(1.7)	10	1.9	4	(1.0)	4	0.8
湿疹	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
皮膚乾燥	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
そう痒性皮疹	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
水疱	0				2	(0.5)	3	0.6	0			
そう痒症	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
アレルギー性皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
乾癬	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
間擦疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
口囲皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
接触皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
皮膚灼熱感	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚剥脱	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚病変	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
皮膚疼痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
敏感肌	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
薬疹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8
褥瘡性潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
うっ滞性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
黄色板腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
紅斑	1	(0.2)	2	0.4	0				0			
紅斑性皮疹	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
神経皮膚炎	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
皮膚炎	2	(0.5)	2	0.4	0				2	(0.5)	2	0.4
類乾癬	0				0				1	(0.2)	1	0.2
皮膚付属器状態	11	(2.7)	11	2.1	9	(2.2)	12	2.3	8	(2.0)	8	1.5
脱毛症	5	(1.2)	5	0.9	4	(1.0)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
ざ瘡	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
円形脱毛症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
多汗症	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6
爪甲脱落症	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
嵌入爪	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
汗疹	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
爪ジストロフィー	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
角化および皮膚異栄養性障害	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
光線角化症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
過角化	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
点状角化症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
頭部乳頭状皮膚炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血管浮腫および蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
慢性特発性蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
糖尿病性足病変	0				1	(0.2)	3	0.6	0			
皮膚潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
良性皮膚新生物	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8
皮膚嚢腫	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	4	0.8
皮膚血管異常	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
斑状出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
皮下出血	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
臨床検査	18	(4.5)	23	4.3	40	(9.9)	48	9.0	33	(8.2)	42	7.9
心血管系検査（酵素検査を除く）	2	(0.5)	2	0.4	8	(2.0)	9	1.7	4	(1.0)	4	0.8
心拍数増加	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0			
頚動脈脈拍減少	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N (%)	E	R	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
血圧上昇	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
血圧低下	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
心雑音	0			1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2
心臓負荷試験異常	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
心電図ＱＴ延長	0			1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2
心電図Ｑ波	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
心電図ＰＲ延長	0			0			1 (0.2)	1	0.2
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0			0			1 (0.2)	1	0.2
消化管検査	5 (1.2)	5	0.9	6 (1.5)	6	1.1	3 (0.7)	4	0.8
リパーゼ増加	4 (1.0)	4	0.8	3 (0.7)	3	0.6	2 (0.5)	2	0.4
結腸内視鏡検査正常	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
便潜血	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
便潜血陽性	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
アミラーゼ増加	0			0			1 (0.2)	1	0.2
便量増加	1 (0.2)	1	0.2	0			0		
膵酵素増加	0			0			1 (0.2)	1	0.2
腎尿路系検査および尿検査	0			6 (1.5)	6	1.1	0		
糸球体濾過率減少	0			3 (0.7)	3	0.6	0		
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0			2 (0.5)	2	0.4	0		
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
血液学的検査（血液型検査を含む）	0			4 (1.0)	6	1.1	1 (0.2)	1	0.2
ヘモグロビン減少	0			3 (0.7)	3	0.6	1 (0.2)	1	0.2
ヘマトクリット減少	0			2 (0.5)	2	0.4	0		
血小板数減少	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
内分泌検査（性ホルモン検査を含む）	2 (0.5)	2	0.4	4 (1.0)	4	0.8	2 (0.5)	2	0.4
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			2 (0.5)	2	0.4	0		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	1	0.2	2 (0.5)	2	0.4	2 (0.5)	2	0.4
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.2)	1	0.2	0			0		
肝胆道系検査	3 (0.7)	4	0.8	3 (0.7)	3	0.6	7 (1.7)	10	1.9
肝機能検査異常	0			1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2
肝機能検査値上昇	0			1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2
肝酵素上昇	1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.2	0				4	(1.0)	4	0.8
トランスアミナーゼ上昇	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
酵素検査ＮＥＣ	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
脂質検査	0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
脂質異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
低比重リポ蛋白増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
血中コレステロール増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血中トリグリセリド増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
検査、画像および病理組織学的検査ＮＥＣ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
内視鏡検査異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
神経学、特殊感覚および精神医学的検査	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
眼圧上昇	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
身体的診察および器官系の状態に関する事項	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
体重減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
体重増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
水分、電解質および無機質検査	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
血中カリウム増加	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
血中カリウム減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
血中ナトリウム増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
生殖器および乳房検査（ホルモン検査を除く）	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
乳房撮影異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
代謝、栄養学的および血液ガス検査	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	8	(2.0)	9	1.7
ビタミンＢ１２減少	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				3	(0.7)	3	0.6
血中ブドウ糖減少	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
血中ブドウ糖増加	0				0				4	(1.0)	4	0.8
血中尿酸増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
蛋白および化学的検査ＮＥＣ	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8
Ｃ－反応性蛋白増加	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	4	0.8
微生物学的および血清学的検査	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
ヘリコバクター検査陽性	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
細胞遺伝学的検査	0				0				2	(0.5)	2	0.4
前立腺特異性抗原増加	0				0				2	(0.5)	2	0.4
免疫学的およびアレルギー検査	0				0				1	(0.2)	1	0.2
抗核抗体増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腎および尿路障害	19	(4.7)	22	4.2	31	(7.7)	37	6.9	28	(7.0)	34	6.4
尿路系徴候および症状	7	(1.7)	7	1.3	17	(4.2)	17	3.2	16	(4.0)	19	3.6
ミクロアルブミン尿	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	1	(0.2)	1	0.2
血尿	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
排尿困難	0				3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8
腎仙痛	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
蛋白尿	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
夜間頻尿	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
頻尿	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
下部尿路症状	0				0				1	(0.2)	1	0.2
多尿	0				0				2	(0.5)	2	0.4
尿失禁	0				0				1	(0.2)	1	0.2
尿道痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
排尿異常	0				0				1	(0.2)	2	0.4
腎症	3	(0.7)	3	0.6	6	(1.5)	6	1.1	1	(0.2)	1	0.2
糖尿病性腎症	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	5	0.9	1	(0.2)	1	0.2
腎症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
腎障害（腎症を除く）	5	(1.2)	5	0.9	6	(1.5)	8	1.5	7	(1.7)	7	1.3
急性腎障害	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
腎嚢胞	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6
腎機能障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性腎臓病	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
腎線維症	0				0				1	(0.2)	1	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 1.0 mg N (%)	E	R	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
水腎症	1 (0.2)	1	0.2	0			0		
尿石症	6 (1.5)	7	1.3	4 (1.0)	4	0.8	6 (1.5)	6	1.1
腎結石症	6 (1.5)	7	1.3	2 (0.5)	2	0.4	4 (1.0)	4	0.8
鹿角状結石	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
尿路結石	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
尿管結石症	0			0			2 (0.5)	2	0.4
膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く）	0			2 (0.5)	2	0.4	1 (0.2)	1	0.2
緊張性膀胱	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
膀胱出口部閉塞	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
膀胱壁肥厚	0			0			1 (0.2)	1	0.2
血管障害	22 (5.5)	23	4.3	24 (6.0)	26	4.9	30 (7.5)	32	6.1
高血圧性血管障害	9 (2.2)	9	1.7	10 (2.5)	11	2.1	15 (3.7)	16	3.0
高血圧	9 (2.2)	9	1.7	10 (2.5)	11	2.1	12 (3.0)	12	2.3
高血圧クリーゼ	0			0			3 (0.7)	3	0.6
高血圧切迫症	0			0			1 (0.2)	1	0.2
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	5 (1.2)	6	1.1	4 (1.0)	5	0.9	4 (1.0)	4	0.8
低血圧	4 (1.0)	5	0.9	2 (0.5)	2	0.4	1 (0.2)	1	0.2
コントロール不良の血圧	0			1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2
起立性低血圧	0			1 (0.2)	2	0.4	2 (0.5)	2	0.4
ショック	1 (0.2)	1	0.2	0			0		
血管障害ＮＥＣ	1 (0.2)	1	0.2	3 (0.7)	3	0.6	2 (0.5)	2	0.4
ほてり	1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2	2 (0.5)	2	0.4
大動脈拡張	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
大動脈破裂	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
血管性出血障害	0			3 (0.7)	3	0.6	1 (0.2)	1	0.2
血腫	0			3 (0.7)	3	0.6	1 (0.2)	1	0.2
血管感染および炎症	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
側頭動脈炎	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
塞栓症および血栓症	0			1 (0.2)	1	0.2	1 (0.2)	1	0.2
血栓後症候群	0			1 (0.2)	1	0.2	0		
深部静脈血栓症	0			0			1 (0.2)	1	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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	6	(1.5)	6	1.1	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	6	1.1
大動脈硬化症	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	0			
動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
末梢静脈疾患	0				0				2	(0.5)	3	0.6
末梢動脈狭窄	0				0				1	(0.2)	1	0.2
末梢動脈閉塞性疾患	0				0				2	(0.5)	2	0.4
末梢冷感	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
瘤および動脈解離	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大動脈瘤	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
リンパ管障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
リンパ浮腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
静脈瘤	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
静脈瘤	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
精神障害	23	(5.7)	28	5.3	24	(6.0)	29	5.4	15	(3.7)	16	3.0
睡眠障害	6	(1.5)	6	1.1	10	(2.5)	10	1.9	4	(1.0)	4	0.8
不眠症	6	(1.5)	6	1.1	7	(1.7)	7	1.3	4	(1.0)	4	0.8
異常な夢	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
睡眠障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
中期不眠症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
抑うつ性気分障害	5	(1.2)	5	0.9	7	(1.7)	7	1.3	5	(1.2)	5	0.9
抑うつ気分	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	0			
うつ病	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	5	0.9
快感消失	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大うつ病	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
不安障害および不安症状	10	(2.5)	11	2.1	5	(1.2)	5	0.9	6	(1.5)	6	1.1
不安	7	(1.7)	8	1.5	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8
ストレス	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
身体疾患による不安障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心的外傷後ストレス障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経過敏	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
全般性不安障害	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
気分障害ＮＥＣ	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
易刺激性	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
気分変化	0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
気分動揺	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
適応障害（亜型を含む）	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0			
悲嘆反応	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
抑うつ気分を伴う適応障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
自殺および自傷行動ＮＥＣ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
自殺念慮	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
身体の活動性の変化	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
落ち着きのなさ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
性障害および性同一性障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
リビドー減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
精神医学的障害ＮＥＣ	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
精神状態変化	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心臓障害	20	(5.0)	24	4.5	22	(5.5)	28	5.3	13	(3.2)	17	3.2
不整脈	10	(2.5)	12	2.3	13	(3.2)	16	3.0	4	(1.0)	5	0.9
心房細動	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
上室性期外収縮	0				4	(1.0)	4	0.8	0			
頻脈	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
右脚ブロック	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
上室性頻脈	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
心室性期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
第一度房室ブロック	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
洞性頻脈	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
左脚ブロック	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
徐脈	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心房粗動	0				0				1	(0.2)	2	0.4
冠動脈障害	7	(1.7)	7	1.3	7	(1.7)	7	1.3	4	(1.0)	4	0.8
狭心症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
冠動脈疾患	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
急性心筋梗塞	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
心筋虚血	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
不安定狭心症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
冠動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心障害、徴候および症状ＮＥＣ	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
動悸	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
心血管障害	0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
高血圧性心疾患	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
急性心不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
左室不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心筋障害	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
左室肥大	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心肥大	0				0				1	(0.2)	1	0.2
耳および迷路障害	11	(2.7)	14	2.6	20	(5.0)	20	3.8	12	(3.0)	14	2.6
内耳および第８脳神経障害	8	(2.0)	11	2.1	10	(2.5)	10	1.9	8	(2.0)	9	1.7
回転性めまい	3	(0.7)	5	0.9	7	(1.7)	7	1.3	6	(1.5)	7	1.3
頭位性回転性めまい	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
耳鳴	3	(0.7)	3	0.6	0				1	(0.2)	1	0.2
乗物酔い	2	(0.5)	3	0.6	0				0			
耳部障害ＮＥＣ	1	(0.2)	1	0.2	6	(1.5)	6	1.1	3	(0.7)	3	0.6
耳痛	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
耳そう痒症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
耳不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2
聴覚障害	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
聴力低下	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
両耳難聴	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
混合性難聴	0				0				1	(0.2)	1	0.2
片耳難聴	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
外耳障害（先天性障害を除く）	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
耳垢栓塞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
耳垢分泌過多	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
血液およびリンパ系障害	9	(2.2)	9	1.7	12	(3.0)	13	2.4	10	(2.5)	11	2.1
非溶血性貧血と骨髄抑制	8	(2.0)	8	1.5	10	(2.5)	11	2.1	6	(1.5)	6	1.1
貧血	4	(1.0)	4	0.8	9	(2.2)	9	1.7	4	(1.0)	4	0.8
鉄欠乏性貧血	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
汎血球減少症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
小球性貧血	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
正球性貧血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
低色素性貧血	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
血小板障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
血小板増加症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	0				1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
脾腫	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
リンパ節症	0				0				2	(0.5)	2	0.4
白血球障害	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
リンパ球減少症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
白血球増加症	0				0				2	(0.5)	2	0.4
生殖系および乳房障害	15	(3.7)	20	3.8	12	(3.0)	12	2.3	9	(2.2)	11	2.1
外陰腟障害（感染および炎症を除く）	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
外陰嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
外陰部障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
外陰腟そう痒症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
外陰腟乾燥	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腟出血	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腟障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
月経周期および子宮出血障害	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	2	0.4
希発月経	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
月経困難症	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
不正子宮出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
月経過多	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
不規則月経	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	2	0.4
性機能および生殖能障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
勃起不全	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
子宮、骨盤および広間膜障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
子宮ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
子宮内膜症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腺筋症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
生殖器系障害ＮＥＣ	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
陰部そう痒症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
骨盤痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
乳房異常	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
乳房腫瘤	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
乳房痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
乳房嚢胞	0				0				1	(0.2)	1	0.2
閉経関連症状	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
萎縮性外陰腟炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
陰嚢および陰茎障害（感染および炎症を除く）	1	(0.2)	2	0.4	0				0			
ペイロニー病	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
陰茎びらん	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
精巣および精巣上体障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
精巣障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
前立腺障害（感染および炎症を除く）	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
良性前立腺肥大症	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
男性生殖器系感染および炎症	4	(1.0)	4	0.8	0				1	(0.2)	1	0.2
亀頭包皮炎	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
前立腺炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
卵巣および卵管障害	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
出血性卵巣嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
卵巣嚢胞	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
肝胆道系障害	10	(2.5)	11	2.1	10	(2.5)	13	2.4	9	(2.2)	14	2.6
肝および肝胆道系障害	6	(1.5)	6	1.1	8	(2.0)	9	1.7	9	(2.2)	10	1.9
脂肪肝	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	5	0.9
肝嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
肝病変	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
非アルコール性脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
非アルコール性脂肪性肝疾患	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
門脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
肝硬変	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝腫大	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
肝障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
門脈圧亢進症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
薬物性肝障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胆嚢障害	4	(1.0)	5	0.9	3	(0.7)	4	0.8	3	(0.7)	4	0.8
胆嚢ポリープ	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0			
胆石症	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
慢性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性胆嚢炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13	(3.2)	16	3.0	9	(2.2)	10	1.9	12	(3.0)	14	2.6
消化器の良性新生物	3	(0.7)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
胃腸管腺腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
十二指腸の良性新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大腸腺腫	3	(0.7)	4	0.8	0				2	(0.5)	2	0.4
白血病	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
骨髄性白血病	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性リンパ性白血病	0				1	(0.2)	1	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	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
扁平上皮癌	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
鼻腔癌	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
角化型上咽頭扁平上皮癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
組織型不明の非ホジキンリンパ腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胃腸リンパ腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
良性骨格系新生物	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
骨軟骨腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
良性軟部組織新生物	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
脂肪腫	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
良性皮膚新生物	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
肛門性器疣贅	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
メラノサイト性母斑	0				0				1	(0.2)	1	0.2
悪性および詳細不明の肝胆道系新生物	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝細胞癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
子宮癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
悪性および詳細不明の消化管新生物	5	(1.2)	5	0.9	0				2	(0.5)	2	0.4
胃癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胃癌第４期	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胃腺癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
結腸腺癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
口腔新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管間質性腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管粘膜下腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物	0				0				3	(0.7)	3	0.6
前立腺癌	0				0				3	(0.7)	3	0.6
悪性および詳細不明の内分泌新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
神経内分泌腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
浸潤性乳管癌	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
悪性および詳細不明の皮膚新生物	0				0				2	(0.5)	2	0.4
基底細胞癌	0				0				2	(0.5)	2	0.4
転移	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
肝転移	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
良性女性生殖器系新生物	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
子宮平滑筋腫	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
良性内分泌新生物	0				0				1	(0.2)	1	0.2
下垂体の良性腫瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
免疫系障害	6	(1.5)	6	1.1	6	(1.5)	6	1.1	6	(1.5)	7	1.3
アレルギー性疾患	5	(1.2)	5	0.9	6	(1.5)	6	1.1	6	(1.5)	7	1.3
季節性アレルギー	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	5	0.9
過敏症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
化学物質アレルギー	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
複合アレルギー	0				0				1	(0.2)	1	0.2
薬物過敏症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
免疫障害ＮＥＣ	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
免疫反応	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
内分泌障害	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
甲状腺障害	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
原発性甲状腺機能亢進症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
甲状腺嚢腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
甲状腺腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
甲状腺腫瘤	0				0				2	(0.5)	2	0.4
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
無痛性甲状腺炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
外科および内科処置	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	5	(1.2)	6	1.1
内分泌腺治療手技	0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
甲状腺摘除	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
眼科治療手技	0				0				1	(0.2)	1	0.2
白内障手術	0				0				1	(0.2)	1	0.2
骨および関節治療手技	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
関節注入	0				0				1	(0.2)	1	0.2
骨移植	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
治療的手技および補助療法ＮＥＣ	0				0				3	(0.7)	3	0.6
ステント留置	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経ブロック	0				0				1	(0.2)	1	0.2
嚢胞切除	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心臓治療手技	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心臓ペースメーカー置換	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
男性生殖器系治療手技	0				0				1	(0.2)	1	0.2
精子吸引	0				0				1	(0.2)	1	0.2
頭頚部治療手技	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
抜歯	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
社会環境	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
経済および居住環境問題	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
職場でのストレス	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
先天性呼吸障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
喉頭ウエッブ	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
先天性生殖器系および乳房障害	0				0				2	(0.5)	2	0.4
包茎	0				0				2	(0.5)	2	0.4
妊娠、産褥および周産期の状態	0				0				1	(0.2)	1	0.2
流産および死産	0				0				1	(0.2)	1	0.2
自然流産	0				0				1	(0.2)	1	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	402				403				402			
Patient years of exposure (PYE)	529.8				533.0				528.3			
Events	222	(55.2)	751	141.8	257	(63.8)	990	185.7	129	(32.1)	270	51.1
胃腸障害	199	(49.5)	587	110.8	230	(57.1)	782	146.7	86	(21.4)	163	30.9
悪心	128	(31.8)	187	35.3	134	(33.3)	240	45.0	27	(6.7)	34	6.4
嘔吐	49	(12.2)	83	15.7	77	(19.1)	175	32.8	6	(1.5)	7	1.3
下痢	72	(17.9)	124	23.4	68	(16.9)	113	21.2	31	(7.7)	44	8.3
便秘	40	(10.0)	51	9.6	56	(13.9)	63	11.8	18	(4.5)	21	4.0
消化不良	22	(5.5)	22	4.2	23	(5.7)	28	5.3	3	(0.7)	3	0.6
腹部膨満	9	(2.2)	12	2.3	22	(5.5)	28	5.3	8	(2.0)	10	1.9
おくび	9	(2.2)	13	2.5	15	(3.7)	20	3.8	1	(0.2)	1	0.2
腹部不快感	12	(3.0)	14	2.6	13	(3.2)	15	2.8	6	(1.5)	6	1.1
鼓腸	19	(4.7)	23	4.3	12	(3.0)	16	3.0	5	(1.2)	7	1.3
上腹部痛	4	(1.0)	4	0.8	11	(2.7)	15	2.8	8	(2.0)	10	1.9
胃炎	2	(0.5)	2	0.4	10	(2.5)	11	2.1	3	(0.7)	5	0.9
腹痛	13	(3.2)	16	3.0	10	(2.5)	11	2.1	3	(0.7)	3	0.6
胃酸過多	5	(1.2)	6	1.1	9	(2.2)	12	2.3	2	(0.5)	2	0.4
胃食道逆流性疾患	12	(3.0)	13	2.5	8	(2.0)	9	1.7	4	(1.0)	4	0.8
小腸炎	0				3	(0.7)	3	0.6	0			
吐き戻し	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
下腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
口内乾燥	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0			
痔核	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
びらん性胃炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
異常便	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
胃腸音異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胃腸障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
空気嚥下	0				1	(0.2)	1	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. 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
小腸閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
消化管運動障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
消化器痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
心窩部不快感	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
腹壁血腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
便習慣変化	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
流涎過多	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
バレット食道	0				0				1	(0.2)	1	0.2
レッチング	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
胃食道括約筋機能不全	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
胃潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
吸収不良	0				0				1	(0.2)	1	0.2
憩室穿孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血便排泄	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
呼気臭	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
大腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
軟便	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腹部硬直	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
嚥下障害	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
肛門失禁	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
膵嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
代謝および栄養障害	33	(8.2)	39	7.4	42	(10.4)	46	8.6	15	(3.7)	17	3.2
食欲減退	28	(7.0)	33	6.2	38	(9.4)	41	7.7	13	(3.2)	15	2.8
過食	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脂質異常症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脱水	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
コントロール不良の糖尿病	0				0				1	(0.2)	1	0.2
高アミラーゼ血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
高カルシウム血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
高カルシトニン血症	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
高トリグリセリド血症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
高リパーゼ血症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
食欲亢進	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	33	(8.2)	41	7.7	37	(9.2)	46	8.6	14	(3.5)	22	4.2
疲労	16	(4.0)	23	4.3	16	(4.0)	17	3.2	2	(0.5)	2	0.4
注射部位疼痛	3	(0.7)	3	0.6	6	(1.5)	8	1.5	3	(0.7)	7	1.3
早期満腹	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
無力症	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	5	0.9	0			
倦怠感	1	(0.2)	2	0.4	3	(0.7)	3	0.6	0			
注射部位紅斑	0				3	(0.7)	3	0.6	0			
注射部位内出血	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	6	1.1
注射部位反応	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
口渇感減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
発熱	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
胸痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
口渇	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
注射部位出血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
注射部位不快感	0				0				1	(0.2)	1	0.2
注射部位蕁麻疹	0				0				1	(0.2)	1	0.2
疼痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経系障害	20	(5.0)	25	4.7	30	(7.4)	42	7.9	14	(3.5)	20	3.8
頭痛	11	(2.7)	12	2.3	12	(3.0)	16	3.0	4	(1.0)	7	1.3
浮動性めまい	7	(1.7)	8	1.5	11	(2.7)	12	2.3	5	(1.2)	7	1.3
味覚不全	0				4	(1.0)	8	1.5	1	(0.2)	1	0.2
傾眠	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
失神	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
体位性めまい	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
知覚過敏	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
無嗅覚	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
緊張性頭痛	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
錯感覚	0				0				1	(0.2)	1	0.2
前兆を伴う片頭痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
末梢性ニューロパチー	0				0				1	(0.2)	1	0.2
味覚減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
味覚消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2
感染症および寄生虫症	9	(2.2)	10	1.9	11	(2.7)	11	2.1	8	(2.0)	9	1.7
胃腸炎	4	(1.0)	4	0.8	8	(2.0)	8	1.5	3	(0.7)	3	0.6
ウイルス感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
気管支炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
インフルエンザ	0				0				1	(0.2)	1	0.2
ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
咽頭炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
外陰部腟カンジダ症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
憩室炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
結腸膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
上咽頭炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
上気道感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
帯状疱疹	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
尿路感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
皮膚および皮下組織障害	5	(1.2)	6	1.1	11	(2.7)	12	2.3	9	(2.2)	10	1.9
発疹	0				3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6
そう痒性皮疹	1	(0.2)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
皮膚乾燥	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
多汗症	0				1	(0.2)	2	0.4	0			
脱毛症	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
敏感肌	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
そう痒症	0				0				2	(0.5)	2	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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
皮下出血	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
皮膚炎	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
薬疹	0				0				2	(0.5)	3	0.6
臨床検査	7	(1.7)	7	1.3	10	(2.5)	11	2.1	8	(2.0)	11	2.1
リパーゼ増加	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
糸球体濾過率減少	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
肝酵素上昇	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
血中カリウム増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脂質異常	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心電図ＱＴ延長	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
体重減少	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
Ｃ－反応性蛋白増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
アミラーゼ増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
グリコヘモグロビン増加	0				0				2	(0.5)	2	0.4
トランスアミナーゼ上昇	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血中ナトリウム増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
血中ブドウ糖増加	0				0				2	(0.5)	2	0.4
血中尿酸増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
便量増加	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
膵酵素増加	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼障害	6	(1.5)	6	1.1	7	(1.7)	8	1.5	3	(0.7)	3	0.6
糖尿病網膜症	4	(1.0)	4	0.8	5	(1.2)	6	1.1	0			
霧視	0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
遠視	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
視力障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
網膜症	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
精神障害	5	(1.2)	5	0.9	7	(1.7)	8	1.5	1	(0.2)	1	0.2
不安	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
不眠症	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
快感消失	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
気分変化	0				1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
中期不眠症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
うつ病	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
易刺激性	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
抑うつ気分	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	5	(1.2)	5	0.9	6	(1.5)	6	1.1	2	(0.5)	3	0.6
筋痙縮	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	0			
背部痛	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
筋肉痛	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4
四肢痛	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
関節痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
側腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心臓障害	5	(1.2)	5	0.9	4	(1.0)	6	1.1	2	(0.5)	2	0.4
上室性期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上室性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心室性期外収縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心房細動	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
洞性頻脈	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
頻脈	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
左脚ブロック	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
左室肥大	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
動悸	1	(0.2)	1	0.2	0				2	(0.5)	2	0.4
血液およびリンパ系障害	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
貧血	0				3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	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. 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4
規定量以上の投与	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
処置後出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
転倒	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
企図的過量投与	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
偶発的過量投与	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
誤用量投与	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
挫傷	0				0				1	(0.2)	1	0.2
処置後合併症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝胆道系障害	3	(0.7)	3	0.6	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	3	0.6
慢性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
門脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性胆嚢炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脂肪肝	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胆石症	3	(0.7)	3	0.6	0				1	(0.2)	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
特発性間質性肺炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
しゃっくり	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
耳および迷路障害	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	0			
回転性めまい	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
乗物酔い	2	(0.5)	3	0.6	0				0			
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
急性腎障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頻尿	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
内分泌障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
甲状腺嚢腫	0				1	(0.2)	1	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. 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
血管障害	3	(0.7)	3	0.6	0				3	(0.7)	3	0.6
ほてり	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
高血圧クリーゼ	0				0				1	(0.2)	1	0.2
低血圧	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管間質性腫瘍	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, 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	402				403				402			
Patient years of exposure (PYE)	529.8				533.0				528.3			
Events	22	(5.5)	43	8.1	27	(6.7)	51	9.6	28	(7.0)	39	7.4
胃腸障害	7	(1.7)	10	1.9	9	(2.2)	12	2.3	4	(1.0)	5	0.9
悪心	3	(0.7)	3	0.6	6	(1.5)	6	1.1	1	(0.2)	1	0.2
胃食道逆流性疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
鼓腸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上部消化管出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上腹部痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
食中毒	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
嘔吐	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
下痢	3	(0.7)	3	0.6	0				2	(0.5)	2	0.4
憩室穿孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2
後腹膜腫瘤	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化不良	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腹痛	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
神経系障害	3	(0.7)	4	0.8	8	(2.0)	10	1.9	4	(1.0)	4	0.8
くも膜下出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
肝性脳症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
失神	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
脊髄硬膜外血腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大脳動脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
低ナトリウム血性脳症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頭痛	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
脳梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
浮動性めまい	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
意識消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2
虚血性脳卒中	0				0				1	(0.2)	1	0.2
多発ニューロパチー	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, 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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
心臓障害	2	(0.5)	3	0.6	5	(1.2)	5	0.9	2	(0.5)	2	0.4
冠動脈疾患	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性心筋梗塞	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
上室性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心筋梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心房細動	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
急性心不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
感染症および寄生虫症	7	(1.7)	10	1.9	4	(1.0)	4	0.8	7	(1.7)	10	1.9
胃腸炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4
気管支炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
尿路性敗血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
肺炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
憩室炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
結腸膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
術後創感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
上咽頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腎感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
蓄膿	0				0				1	(0.2)	1	0.2
虫垂炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
敗血症	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
蜂巣炎	3	(0.7)	3	0.6	0				1	(0.2)	1	0.2
肝胆道系障害	0				2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
非アルコール性脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性胆嚢炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血管障害	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4	0			
高血圧	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
大動脈破裂	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ショック	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, 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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	0				2	(0.5)	9	1.7	2	(0.5)	2	0.4
外傷性血胸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
関節損傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胸椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頚椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
交通事故	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚裂傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
肋骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
硬膜下血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
術後貧血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
代謝および栄養障害	3	(0.7)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
糖尿病性ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
食欲減退	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
脱水	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
糖尿病性代謝代償不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
乳酸アシドーシス	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2
気胸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
睡眠時無呼吸症候群	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腎および尿路障害	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
急性腎障害	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
尿管結石症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2	4	(1.0)	5	0.9
骨髄性白血病	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胃癌	0				0				1	(0.2)	1	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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
胃癌第４期	0				0				1	(0.2)	1	0.2
角化型上咽頭扁平上皮癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝細胞癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝転移	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
結腸腺癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管間質性腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
前立腺癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
臨床検査	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.5)	2	0.4	0				2	(0.5)	2	0.4
小結節	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
注射部位疼痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
発熱	0				0				1	(0.2)	1	0.2
疼痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼障害	0				0				1	(0.2)	1	0.2
白内障	0				0				1	(0.2)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.7)	3	0.6	0				1	(0.2)	1	0.2
関節痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
筋肉痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
神経障害性関節症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
背部痛	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
妊娠、産褥および周産期の状態	0				0				1	(0.2)	1	0.2
自然流産	0				0				1	(0.2)	1	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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	402				403				402			
Patient years of exposure (PYE)	529.8				533.0				528.3			
Events	31	(7.7)	53	10.0	40	(9.9)	71	13.3	37	(9.2)	53	10.0
感染症および寄生虫症	9	(2.2)	11	2.1	9	(2.2)	11	2.1	9	(2.2)	14	2.6
胃腸炎	3	(0.7)	3	0.6	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
インフルエンザ性肺炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ウイルス感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
気道感染	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
帯状疱疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
虫垂炎	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
尿路性敗血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
肺炎	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
膀胱炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ブドウ球菌性創感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
レンサ球菌性咽頭炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
関節膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
気管支炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
憩室炎	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
結腸膿瘍	0				0				1	(0.2)	1	0.2
骨髄炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
術後創感染	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
腎感染	0				0				1	(0.2)	1	0.2
蓄膿	0				0				1	(0.2)	1	0.2
敗血症	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
蜂巣炎	2	(0.5)	2	0.4	0				1	(0.2)	1	0.2
神経系障害	2	(0.5)	2	0.4	7	(1.7)	9	1.7	3	(0.7)	3	0.6
くも膜下出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
肝性脳症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
失神	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
脊髄硬膜外血腫	0				1	(0.2)	1	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 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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
大脳動脈血栓症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
知覚過敏	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
低ナトリウム血性脳症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
脳梗塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
虚血性脳卒中	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
失神寸前の状態	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胃腸障害	3	(0.7)	7	1.3	6	(1.5)	7	1.3	3	(0.7)	3	0.6
嘔吐	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
悪心	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	0			
胃炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
小腸閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上部消化管出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
食中毒	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胃潰瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
下痢	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
憩室穿孔	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腹痛	3	(0.7)	3	0.6	0				0			
閉塞性膵炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
鼠径ヘルニア	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心臓障害	7	(1.7)	9	1.7	6	(1.5)	7	1.3	6	(1.5)	6	1.1
心房細動	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
急性心筋梗塞	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
上室性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
不安定狭心症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性心不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
狭心症	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
徐脈	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
心筋虚血	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, 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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.7)	3	0.6	4	(1.0)	12	2.3	4	(1.0)	4	0.8
肋骨骨折	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
外傷性血胸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胸椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
頚椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
交通事故	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
処置後出血	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上腕骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
転倒	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
皮膚裂傷	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
リスフラン骨折	0				0				1	(0.2)	1	0.2
関節脱臼	0				0				1	(0.2)	1	0.2
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
硬膜下血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
術後貧血	0				0				1	(0.2)	1	0.2
足関節部骨折	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
靱帯断裂	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
代謝および栄養障害	5	(1.2)	6	1.1	4	(1.0)	4	0.8	4	(1.0)	4	0.8
ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
脱水	2	(0.5)	2	0.4	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
低ナトリウム血症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
糖尿病性ケトアシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
コントロール不良の糖尿病	0				0				1	(0.2)	1	0.2
悪液質	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
高血糖	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
食欲減退	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
糖尿病性代謝代償不全	0				0				1	(0.2)	1	0.2
乳酸アシドーシス	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
肥満	0				0				1	(0.2)	1	0.2
血管障害	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6	1	(0.2)	1	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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
高血圧	0				2	(0.5)	2	0.4	0			
大動脈破裂	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ショック	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
高血圧切迫症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
腎および尿路障害	2	(0.5)	2	0.4	3	(0.7)	5	0.9	3	(0.7)	3	0.6
急性腎障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
鹿角状結石	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
膀胱出口部閉塞	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
尿管結石症	0				0				2	(0.5)	2	0.4
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
胆石症	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
非アルコール性脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
慢性胆嚢炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性胆嚢炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
弾発指	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
変形性関節症	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
四肢痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経障害性関節症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
脊椎すべり症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	3	0.6	1	(0.2)	1	0.2
気胸	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
喘息	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(1.5)	6	1.1	2	(0.5)	2	0.4	5	(1.2)	6	1.1
胃腸リンパ腫	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
骨髄性白血病	0				1	(0.2)	1	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 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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
胃癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胃癌第４期	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胃腺癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
角化型上咽頭扁平上皮癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝細胞癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
結腸腺癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
子宮癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
消化管間質性腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
浸潤性乳管癌	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
神経内分泌腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
前立腺癌	0				0				2	(0.5)	2	0.4
外科および内科処置	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
甲状腺摘除	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
ステント留置	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心臓ペースメーカー置換	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
精子吸引	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼障害	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
緑内障	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
白内障	0				0				1	(0.2)	1	0.2
生殖系および乳房障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
子宮ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
一般・全身障害および投与部位の状態	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胸痛	0				0				1	(0.2)	1	0.2
妊娠、産褥および周産期の状態	0				0				1	(0.2)	1	0.2
自然流産	0				0				1	(0.2)	1	0.2
免疫系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
免疫反応	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, 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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	402				403				402			
Patient years of exposure (PYE)	529.8				533.0				528.3			
Events	20	(5.0)	23	4.3	25	(6.2)	34	6.4	14	(3.5)	18	3.4
胃腸障害	14	(3.5)	16	3.0	17	(4.2)	24	4.5	4	(1.0)	6	1.1
悪心	5	(1.2)	5	0.9	9	(2.2)	9	1.7	1	(0.2)	1	0.2
嘔吐	3	(0.7)	3	0.6	5	(1.2)	5	0.9	0			
下痢	2	(0.5)	2	0.4	4	(1.0)	4	0.8	2	(0.5)	2	0.4
胃炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
下腹部痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
上腹部痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
腹部不快感	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
腹部膨満	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
バレット食道	0				0				1	(0.2)	1	0.2
胃食道逆流性疾患	2	(0.5)	2	0.4	0				0			
消化不良	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
便秘	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
膵嚢胞	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
神経系障害	0				2	(0.5)	2	0.4	2	(0.5)	2	0.4
頭痛	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
浮動性めまい	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
味覚消失	0				0				1	(0.2)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
疲労	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
発熱	0				0				1	(0.2)	1	0.2
眼障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
白内障	0				1	(0.2)	1	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 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 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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
糖尿病網膜症	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
筋痙縮	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
しゃっくり	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2
頚椎骨折	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
硬膜下血腫	0				0				1	(0.2)	1	0.2
心臓障害	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	0			
心房細動	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
急性心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
皮膚および皮下組織障害	0				1	(0.2)	1	0.2	2	(0.5)	2	0.4
そう痒性皮疹	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
薬疹	0				0				2	(0.5)	2	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.2)	1	0.2	3	(0.7)	3	0.6
骨髄性白血病	0				1	(0.2)	1	0.2	0			
胃癌第４期	0				0				1	(0.2)	1	0.2
角化型上咽頭扁平上皮癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝細胞癌	0				0				1	(0.2)	1	0.2
神経内分泌腫瘍	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
感染症および寄生虫症	0				0				1	(0.2)	1	0.2
憩室炎	0				0				1	(0.2)	1	0.2
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
肝障害	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, 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

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 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
精神障害	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
気分変化	0				0				1	(0.2)	1	0.2
精神状態変化	1	(0.2)	1	0.2	0				0			
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0.2	0				1	(0.2)	1	0.2
２型糖尿病	0				0				1	(0.2)	1	0.2
食欲減退	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, 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

2.7.6.12.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4374 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 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	36				42				47			
Patient years of exposure (PYE)	50.2				58.6				66.5			
Events	33	(91.7)	152	302.7	35	(83.3)	205	349.9	38	(80.9)	178	267.5
感染症および寄生虫症	26	(72.2)	53	105.6	27	(64.3)	55	93.9	26	(55.3)	63	94.7
詳細不明な感染体による感染症	23	(63.9)	44	87.6	25	(59.5)	50	85.3	22	(46.8)	50	75.1
上咽頭炎	15	(41.7)	26	51.8	22	(52.4)	39	66.6	20	(42.6)	40	60.1
胃腸炎	5	(13.9)	5	10.0	2	(4.8)	2	3.4	2	(4.3)	2	3.0
爪囲炎	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
感染性皮膚嚢腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
歯周炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
乳腺炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
皮膚感染	0				1	(2.4)	2	3.4	0			
扁桃炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
膀胱炎	2	(5.6)	2	4.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
咽頭炎	0				0				4	(8.5)	4	6.0
外耳炎	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
気管炎	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
歯肉炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
上気道感染	2	(5.6)	8	15.9	0				1	(2.1)	2	3.0
肺炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
副鼻腔炎	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
ウイルス感染症	5	(13.9)	6	12.0	4	(9.5)	4	6.8	6	(12.8)	6	9.0
インフルエンザ	2	(5.6)	2	4.0	2	(4.8)	2	3.4	6	(12.8)	6	9.0
ウイルス性胃腸炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
帯状疱疹	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
口腔ヘルペス	2	(5.6)	3	6.0	0				0			
真菌感染症	2	(5.6)	2	4.0	1	(2.4)	1	1.7	3	(6.4)	3	4.5
足部白癬	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
性器カンジダ症	2	(5.6)	2	4.0	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 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
白癬感染	0				0				2	(4.3)	2	3.0
細菌感染症	1	(2.8)	1	2.0	0				2	(4.3)	4	6.0
せつ	0				0				1	(2.1)	1	1.5
ヘリコバクター感染	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
ヘリコバクター性胃炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
レンサ球菌性咽頭炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
蜂巣炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
胃腸障害	22	(61.1)	42	83.7	23	(54.8)	58	99.0	22	(46.8)	44	66.1
消化管運動および排泄障害	9	(25.0)	13	25.9	19	(45.2)	23	39.3	15	(31.9)	22	33.1
便秘	5	(13.9)	7	13.9	13	(31.0)	13	22.2	2	(4.3)	3	4.5
下痢	4	(11.1)	6	12.0	6	(14.3)	6	10.2	12	(25.5)	16	24.0
胃食道逆流性疾患	0				3	(7.1)	3	5.1	3	(6.4)	3	4.5
消化管運動障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
消化管徴候および症状	15	(41.7)	21	41.8	13	(31.0)	25	42.7	8	(17.0)	10	15.0
悪心	8	(22.2)	9	17.9	5	(11.9)	6	10.2	2	(4.3)	2	3.0
嘔吐	2	(5.6)	2	4.0	5	(11.9)	7	11.9	3	(6.4)	3	4.5
腹部不快感	5	(13.9)	6	12.0	4	(9.5)	6	10.2	2	(4.3)	2	3.0
腹痛	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
腹部膨満	0				2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
消化不良	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
心窩部不快感	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
下腹部痛	0				0				1	(2.1)	1	1.5
上腹部痛	2	(5.6)	2	4.0	0				1	(2.1)	1	1.5
歯牙および歯肉の状態	3	(8.3)	3	6.0	3	(7.1)	3	5.1	3	(6.4)	3	4.5
齲歯	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	3	(6.4)	3	4.5
歯痛	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
歯周病	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
消化管炎症性疾患	2	(5.6)	2	4.0	2	(4.8)	2	3.4	3	(6.4)	3	4.5
腸炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
慢性胃炎	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
胃炎	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
小腸炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
口腔内軟部組織疾患	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
口内炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
アフタ性潰瘍	0				0				1	(2.1)	1	1.5
消化管血行障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
痔核	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
消化管出血ＮＥＣ	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
腹腔内出血	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
裂孔ヘルニア	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
良性消化管新生物	2	(5.6)	3	6.0	1	(2.4)	1	1.7	3	(6.4)	3	4.5
胃ポリープ	2	(5.6)	2	4.0	1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
大腸ポリープ	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
消化管の状態ＮＥＣ	0				0				1	(2.1)	1	1.5
バレット食道	0				0				1	(2.1)	1	1.5
眼障害	5	(13.9)	5	10.0	11	(26.2)	17	29.0	6	(12.8)	7	10.5
網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	2	(5.6)	2	4.0	7	(16.7)	8	13.7	3	(6.4)	4	6.0
糖尿病網膜症	2	(5.6)	2	4.0	6	(14.3)	7	11.9	3	(6.4)	4	6.0
網膜動脈閉塞	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
視神経乳頭障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
網膜変性	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
硝子体浮遊物	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
眼部障害ＮＥＣ	2	(5.6)	2	4.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
ドライアイ	2	(5.6)	2	4.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
眼球感覚神経障害ＮＥＣ	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
眼精疲労	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
眼部感染、刺激症状および炎症	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
角膜炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
眼部出血および血管障害ＮＥＣ	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
眼出血	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
結膜出血	0				0				1	(2.1)	1	1.5
緑内障および高眼圧症	0				1	(2.4)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
緑内障	0				1	(2.4)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
眼前方部構造変化、沈着および変性	0				0				1	(2.1)	1	1.5
白内障	0				0				1	(2.1)	1	1.5
筋骨格系および結合組織障害	8	(22.2)	9	17.9	11	(26.2)	14	23.9	10	(21.3)	12	18.0
筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	3	(8.3)	3	6.0	8	(19.0)	8	13.7	2	(4.3)	3	4.5
背部痛	2	(5.6)	2	4.0	6	(14.3)	6	10.2	2	(4.3)	2	3.0
リウマチ性障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
四肢痛	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
筋骨格硬直	0				0				1	(2.1)	1	1.5
関節障害	2	(5.6)	2	4.0	3	(7.1)	3	5.1	5	(10.6)	5	7.5
関節痛	0				2	(4.8)	2	3.4	3	(6.4)	3	4.5
変形性脊椎症	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
関節周囲炎	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
肩回旋筋腱板症候群	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
椎間板突出	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
筋障害	2	(5.6)	3	6.0	1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
筋肉痛	0				1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
筋痙縮	2	(5.6)	3	6.0	0				0			
骨障害（先天性障害および骨折を除く）	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
骨粗鬆症	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
骨痛	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
腱、靭帯および軟骨障害	0				0				1	(2.1)	1	1.5
弾発指	0				0				1	(2.1)	1	1.5
傷害、中毒および処置合併症	6	(16.7)	8	15.9	8	(19.0)	9	15.4	6	(12.8)	8	12.0
損傷ＮＥＣ	2	(5.6)	2	4.0	5	(11.9)	6	10.2	3	(6.4)	3	4.5

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
顔面損傷	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
挫傷	0				1	(2.4)	2	3.4	0			
節足動物刺傷	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
皮膚擦過傷	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
靱帯捻挫	0				1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
歯牙破折	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
節足動物咬傷	0				0				1	(2.1)	1	1.5
転倒	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
物理的要因による損傷	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
低圧症	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
熱傷	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
熱中症	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題	2	(5.6)	4	8.0	1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	2	3.0
偶発的過量投与	2	(5.6)	4	8.0	1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	2	3.0
骨および関節損傷	1	(2.8)	1	2.0	0				3	(6.4)	3	4.5
リスフラン骨折	0				0				1	(2.1)	1	1.5
関節損傷	0				0				1	(2.1)	1	1.5
骨亀裂	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
足骨折	0				0				1	(2.1)	1	1.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.6)	2	4.0	6	(14.3)	6	10.2	5	(10.6)	5	7.5
呼吸器系障害ＮＥＣ	0				4	(9.5)	4	6.8	1	(2.1)	1	1.5
湿性咳嗽	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
睡眠時無呼吸症候群	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
肺腫瘤	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
下気道障害（閉塞および感染を除く）	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
特発性間質性肺炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
気道徴候および症状	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
呼吸時疼痛	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
口腔咽頭痛	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
口腔咽頭不快感	0				0				1	(2.1)	1	1.5
気管支障害（新生物を除く）	0				0				2	(4.3)	2	3.0

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 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
小児喘息	0				0				1	(2.1)	1	1.5
喘息	0				0				1	(2.1)	1	1.5
上気道障害（感染を除く）	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
鼻出血	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
神経系障害	3	(8.3)	3	6.0	6	(14.3)	7	11.9	6	(12.8)	6	9.0
神経学的障害ＮＥＣ	0				4	(9.5)	4	6.8	2	(4.3)	2	3.0
感覚鈍麻	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
浮動性めまい	0				2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
神経痛	0				0				1	(2.1)	1	1.5
中枢神経系血管障害	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
大脳動脈狭窄	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
脳梗塞	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
頭痛	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	3	(6.4)	3	4.5
頭痛	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	3	(6.4)	3	4.5
精神的機能障害	0				0				1	(2.1)	1	1.5
健忘	0				0				1	(2.1)	1	1.5
脊髄および神経根障害	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
頚腕症候群	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
末梢性ニューロパチー	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
糖尿病性ニューロパチー	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(8.3)	3	6.0	5	(11.9)	6	10.2	1	(2.1)	1	1.5
全身障害ＮＥＣ	2	(5.6)	2	4.0	3	(7.1)	4	6.8	1	(2.1)	1	1.5
倦怠感	0				2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
顔面浮腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
末梢性浮腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
悪寒	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
疲労	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
体温異常	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
発熱	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	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 22.1

Adverse events by system organ class, high level group term and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	4	(11.1)	4	8.0	5	(11.9)	6	10.2	3	(6.4)	3	4.5
食欲および総合的栄養摂取障害	4	(11.1)	4	8.0	4	(9.5)	5	8.5	0			
食欲減退	4	(11.1)	4	8.0	4	(9.5)	5	8.5	0			
電解質および水分バランス異常	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
脱水	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
プリンおよびピリミジン代謝障害	0				0				1	(2.1)	1	1.5
高尿酸血症	0				0				1	(2.1)	1	1.5
糖代謝障害（糖尿病を含む）	0				0				2	(4.3)	2	3.0
２型糖尿病	0				0				1	(2.1)	1	1.5
糖尿病	0				0				1	(2.1)	1	1.5
皮膚および皮下組織障害	3	(8.3)	4	8.0	5	(11.9)	5	8.5	8	(17.0)	9	13.5
表皮および皮膚異常	3	(8.3)	3	6.0	3	(7.1)	3	5.1	5	(10.6)	5	7.5
湿疹	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
発疹	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
皮膚乾燥	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
神経皮膚炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
接触皮膚炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
皮膚炎	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
薬疹	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
血管浮腫および蕁麻疹	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
蕁麻疹	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
良性皮膚新生物	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
皮膚嚢腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
角化および皮膚異栄養性障害	0				0				1	(2.1)	1	1.5
頭部乳頭状皮膚炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
皮膚血管異常	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
皮下出血	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
皮膚付属器状態	0				0				1	(2.1)	1	1.5
汗疹	0				0				1	(2.1)	1	1.5
肝胆道系障害	3	(8.3)	4	8.0	3	(7.1)	3	5.1	1	(2.1)	2	3.0

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 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
胆嚢障害	2	(5.6)	3	6.0	2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
胆嚢ポリープ	2	(5.6)	2	4.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
胆石症	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
肝および肝胆道系障害	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
肝嚢胞	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
脂肪肝	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
血液およびリンパ系障害	0				3	(7.1)	3	5.1	0			
非溶血性貧血と骨髄抑制	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
貧血	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
脾腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
耳および迷路障害	0				3	(7.1)	3	5.1	2	(4.3)	2	3.0
内耳および第８脳神経障害	0				2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
回転性めまい	0				2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
耳部障害ＮＥＣ	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
耳そう痒症	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
耳不快感	0				0				1	(2.1)	1	1.5
臨床検査	2	(5.6)	5	10.0	3	(7.1)	3	5.1	1	(2.1)	1	1.5
消化管検査	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
リパーゼ増加	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
便潜血	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
微生物学的および血清学的検査	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
ヘリコバクター検査陽性	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
肝胆道系検査	1	(2.8)	2	4.0	0				0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
心血管系検査（酵素検査を除く）	0				0				1	(2.1)	1	1.5
心電図ＱＴ延長	0				0				1	(2.1)	1	1.5

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
代謝、栄養学的および血液ガス検査	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
血中尿酸増加	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
腎および尿路障害	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	0			
尿石症	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
尿路結石	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
尿路系徴候および症状	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
夜間頻尿	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
腎障害（腎症を除く）	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
腎嚢胞	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
免疫系障害	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	2	(4.3)	3	4.5
アレルギー性疾患	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	2	(4.3)	3	4.5
季節性アレルギー	1	(2.8)	1	2.0	2	(4.8)	2	3.4	2	(4.3)	3	4.5
血管障害	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	3	(6.4)	3	4.5
高血圧性血管障害	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
高血圧	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	2	3.0
血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	0				0				1	(2.1)	1	1.5
起立性低血圧	0				0				1	(2.1)	1	1.5
心臓障害	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	2	3.4	2	(4.3)	2	3.0
心不全	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
うっ血性心不全	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
不整脈	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
心房細動	0				1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5
心筋障害	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
左室肥大	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
心障害、徴候および症状ＮＥＣ	0				0				1	(2.1)	1	1.5
動悸	0				0				1	(2.1)	1	1.5
生殖系および乳房障害	2	(5.6)	3	6.0	1	(2.4)	1	1.7	1	(2.1)	1	1.5

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
生殖器系障害ＮＥＣ	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
陰部そう痒症	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
陰嚢および陰茎障害（感染および炎症を除く）	1	(2.8)	2	4.0	0				0			
ペイロニー病	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
陰茎びらん	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
前立腺障害（感染および炎症を除く）	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
良性前立腺肥大症	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
内分泌障害	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
甲状腺障害	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
甲状腺嚢腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
無痛性甲状腺炎	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	2	(4.3)	3	4.5
消化器の良性新生物	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
十二指腸の良性新生物	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
悪性および詳細不明の消化管新生物	1	(2.8)	1	2.0	0				2	(4.3)	2	3.0
胃癌	0				0				1	(2.1)	1	1.5
胃癌第４期	0				0				1	(2.1)	1	1.5
消化管粘膜下腫瘍	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物	0				0				1	(2.1)	1	1.5
前立腺癌	0				0				1	(2.1)	1	1.5
精神障害	1	(2.8)	1	2.0	0				2	(4.3)	2	3.0
睡眠障害	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
不眠症	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
抑うつ性気分障害	0				0				1	(2.1)	1	1.5
うつ病	0				0				1	(2.1)	1	1.5
妊娠、産褥および周産期の状態	0				0				1	(2.1)	1	1.5
流産および死産	0				0				1	(2.1)	1	1.5

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class High level group term Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
自然流産	0				0				1	(2.1)	1	1.5

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

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

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	36				42				47			
Patient years of exposure (PYE)	50.2				58.6				66.5			
Events	20	(55.6)	39	77.7	22	(52.4)	58	99.0	17	(36.2)	22	33.1
胃腸障害	18	(50.0)	27	53.8	19	(45.2)	38	64.9	14	(29.8)	18	27.1
便秘	4	(11.1)	4	8.0	11	(26.2)	11	18.8	1	(2.1)	1	1.5
悪心	8	(22.2)	8	15.9	5	(11.9)	6	10.2	2	(4.3)	2	3.0
腹部不快感	5	(13.9)	6	12.0	4	(9.5)	6	10.2	2	(4.3)	2	3.0
嘔吐	2	(5.6)	2	4.0	4	(9.5)	6	10.2	0			
下痢	4	(11.1)	5	10.0	2	(4.8)	2	3.4	8	(17.0)	10	15.0
腹痛	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
腹部膨満	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
胃食道逆流性疾患	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
消化管運動障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
心窩部不快感	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
胃炎	0				0				1	(2.1)	1	1.5
下腹部痛	0				0				1	(2.1)	1	1.5
消化不良	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
上腹部痛	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
代謝および栄養障害	3	(8.3)	3	6.0	4	(9.5)	5	8.5	0			
食欲減退	3	(8.3)	3	6.0	4	(9.5)	5	8.5	0			
感染症および寄生虫症	1	(2.8)	1	2.0	3	(7.1)	3	5.1	0			
胃腸炎	0				2	(4.8)	2	3.4	0			
皮膚感染	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
帯状疱疹	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
皮膚および皮下組織障害	2	(5.6)	2	4.0	2	(4.8)	2	3.4	1	(2.1)	1	1.5
皮膚乾燥	0				1	(2.4)	1	1.7	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 - STEP 2 Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
蕁麻疹	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
皮下出血	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
皮膚炎	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
倦怠感	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
疲労	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
眼障害	0				1	(2.4)	2	3.4	0			
糖尿病網膜症	0				1	(2.4)	2	3.4	0			
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
背部痛	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
血液およびリンパ系障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
貧血	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
特発性間質性肺炎	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
神経系障害	0				1	(2.4)	2	3.4	0			
頭痛	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
浮動性めまい	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
内分泌障害	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
甲状腺嚢腫	0				1	(2.4)	1	1.7	0			
臨床検査	2	(5.6)	2	4.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
リパーゼ増加	1	(2.8)	1	2.0	1	(2.4)	1	1.7	0			
血中尿酸増加	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
肝胆道系障害	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	2	3.0

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 - STEP 2 Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N	(%)	E	R	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
脂肪肝	0				0				1	(2.1)	1	1.5
胆石症	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
偶発的過量投与	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
心臓障害	1	(2.8)	1	2.0	0				1	(2.1)	1	1.5
左室肥大	1	(2.8)	1	2.0	0				0			
動悸	0				0				1	(2.1)	1	1.5

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. 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 - STEP 2 Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
Number of subjects	36			42			47		
Patient years of exposure (PYE)	50.2			58.6			66.5		
Events	0			1 (2.4)	1	1.7	3 (6.4)	4	6.0
神経系障害	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
脳梗塞	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	0			0			1 (2.1)	1	1.5
自然流産	0			0			1 (2.1)	1	1.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			2 (4.3)	3	4.5
胃癌	0			0			1 (2.1)	1	1.5
胃癌第４期	0			0			1 (2.1)	1	1.5
前立腺癌	0			0			1 (2.1)	1	1.5

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 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

4: Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 2 Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
Number of subjects	36			42			47		
Patient years of exposure (PYE)	50.2			58.6			66.5		
Events	1 (2.8)	1	2.0	3 (7.1)	4	6.8	5 (10.6)	7	10.5
眼障害	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
緑内障	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
心臓障害	0			1 (2.4)	2	3.4	1 (2.1)	1	1.5
うっ血性心不全	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
心房細動	0			1 (2.4)	1	1.7	1 (2.1)	1	1.5
神経系障害	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
脳梗塞	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
感染症および寄生虫症	1 (2.8)	1	2.0	0			1 (2.1)	1	1.5
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			1 (2.1)	1	1.5
胃腸炎	1 (2.8)	1	2.0	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			0			1 (2.1)	1	1.5
リスフラン骨折	0			0			1 (2.1)	1	1.5
妊娠、産褥および周産期の状態	0			0			1 (2.1)	1	1.5
自然流産	0			0			1 (2.1)	1	1.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			2 (4.3)	3	4.5
胃癌	0			0			1 (2.1)	1	1.5
胃癌第４期	0			0			1 (2.1)	1	1.5
前立腺癌	0			0			1 (2.1)	1	1.5

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 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

5: Adverse events leading to permanent trial product discontinuation by system organ class and preferred term - summary - on-treatment - safety analysis set - STEP 2 Japanese population

System organ class Preferred term	Sema 1.0 mg N (%)	E	R	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
Number of subjects	36			42			47		
Patient years of exposure (PYE)	50.2			58.6			66.5		
Events	0			1 (2.4)	1	1.7	1 (2.1)	1	1.5
心臓障害	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
心房細動	0			1 (2.4)	1	1.7	0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1 (2.1)	1	1.5
胃癌第４期	0			0			1 (2.1)	1	1.5

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 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

2.7.6.13 NN9536-4375

2.7.6.13.1 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：NN9536-4375

clinicaltrials.gov identifier: NCT03611582 Paediatric status: EMEA-001441-PIP03-17-M01	UTN – U1111-1200-8199 IND number – IND126,360

治験の標題：
過体重又は肥満被験者を対象とした集中的行動療法の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果及び安全性
集中的生活習慣改善プログラムを併用したセマグルチドの体重減少効果の程度を検討する調査研究

治験責任医師名：
以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に任命された。

- [redacted]

治験実施施設：
本試験は米国の 41 施設で実施された（全施設で被験者のスクリーニング及び無作為割り付けが実施された）。

公表文献（引用文献）：
本臨床試験概要作成時点で利用可能な公表文献はない。

治験期間： 開始日：2018 年 8 月 1 日 終了日（主要）：2020 年 3 月 18 日 終了日（国際）：2020 年 4 月 28 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相

Cut-off date：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 5 月 19 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったデータを反映している。

報告書作成日：
2020 年 8 月 20 日

本試験の科学的背景及び根拠：
本試験は、体重管理を対象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、過体重又は肥満被験者を対象として、集中的行動療法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効果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：

<u>主要目的</u>：

- 過体重又は肥満被験者を対象として、集中的行動療法の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較する。

<u>副次的目的</u>：

- 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、集中的行動療法の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の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
- 過体重又は肥満被験者を対象として、集中的行動療法の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

<u>Estimand</u>

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。

<u>主要 estimand（治療方針 estimand）</u>

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、集中的行動療法（最初の 8 週間の低カロリー食を含む）の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。（「治療方針」estimand）。この estimand は有効性に関連するすべての目的に対して検討される。

この主要 estimand は補足的セカンダリーエンドポイントである「ベースライン（0 週）から 8 週までの体重変化率（%）」において検討される。この 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の開始に関わらず、集中的行動療法（低カロリー食を含む）の補助療法としてのセマグルチドのプラセボに対する 8 週後の治療効果の平均を定量化する。

<u>副次的 estimand（仮想 estimand）</u>

副次的 estimand は、無作為割り付けされたすべての被験者において、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、集中的行動療法（最初の 8 週間の低カロリー食を含む）の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（「仮想」estimand）。この estimand は有効性に関連するすべての目的に対して検討される。

治験方法：

本試験は、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、2 群、プラセボ対照試験であり、68 週間の治験薬投与期間及び 7 週間の事後調査期間で構成された。

本試験では、過体重又は肥満被験者 600 例を、集中的行動療法（最初の 8 週間の低カロリー食を含む）の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与又はプラセボ週 1 回投与のいずれかに 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。胃腸障害の副作用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 週 1 回の投与を継続した。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 600 例が無作為割り付けされるように計画された。742 例がスクリーニングを受け、611 例が無作為割り付けされ、投与を受けた。被験者の 92.8%が試験を完了した。

表 1　　被験者の内訳 – すべての被験者

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			742
Screening failures			129
Withdrawn before randomisation			2
Randomised	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Randomised in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Exposed	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Analysis sets			
Full analysis set	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Safety analysis set	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Treatment completion			
On-treatment at week 68 (treatment completers)	339 (83.3)	166 (81.4)	505 (82.7)
After at least one temporary interruption	46 (11.3)	23 (11.3)	69 (11.3)
Attended end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	338 (83.0)	166 (81.4)	504 (82.5)
Trial product permanently discontinued	68 (16.7)	38 (18.6)	106 (17.3)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product			
Adverse event	26 (6.4)	6 (2.9)	32 (5.2)
Protocol violation	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Pregnancy	1 (0.2)	2 (1.0)	3 (0.5)
Lack of efficacy	0	1 (0.5)	1 (0.2)
At the discretion of the investigator	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Safety concern as judged by the investigator	1 (0.2)	2 (1.0)	3 (0.5)
Withdrawal of consent	4 (1.0)	3 (1.5)	7 (1.1)
Lost to follow-up	18 (4.4)	7 (3.4)	25 (4.1)
Other	17 (4.2)	16 (7.8)	33 (5.4)
Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product	36 (8.8)	24 (11.8)	60 (9.8)
Trial completion			
Attended end-of-trial visit (trial completers)	376 (92.4)	191 (93.6)	567 (92.8)
Attended end-of-trial visit and end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	335 (82.3)	165 (80.9)	500 (81.8)
Withdrawn from trial	31 (7.6)	13 (6.4)	44 (7.2)
Primary reason for trial withdrawal			
Withdrawal by subject	7 (1.7)	3 (1.5)	10 (1.6)
Lost to follow-up	24 (5.9)	10 (4.9)	34 (5.6)
Withdrawn from trial before week 68	26 (6.4)	10 (4.9)	36 (5.9)
Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product	14 (3.4)	5 (2.5)	19 (3.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects.
A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 14 days. Permanent discontinuation is when a subject stopped taking trial product and did not resume treatment and is therefore not considered as 'on-treatment' at end of treatment period (week 68). Temporary interruption is when a subject missed at least 2 consecutive doses of trial product and resumed treatment before end of treatment period (week 68). Only reasons for permanent discontinuation of trial product or trial withdrawal actually recorded for at least one subject are presented.

診断及び主要な組み入れ基準：

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症候群又は心血管疾患
- 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（中央検査機関の測定に基づく）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

- スクリーニングから 0 週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。
- 0 週時の PHQ-9 スコアが 15 未満の被験者
- スクリーニングから 0 週までの間に自殺行為がない被験者
- スクリーニングから 0 週までの間に C-SSRS の 4 型又は 5 型に相当する自殺念慮のない被験者

被験薬、用量、投与方法、ロット番号：

セマグルチド（製剤コード：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、16 週間かけて漸増することとした。開始用量を 0.25 mg とし、投与開始後 16 週に維持用量である 2.4 mg 週 1 回に到達するまで、4 週ごとに 0.5、1.0、1.7、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）

3.0 mg/mL（1.0 mg、1.7 mg 及び 2.4 mg 週 1 回投与に使用）：HP51338（2020 年 4 月 24 日）、HP53043（2020 年 10 月 5 日）

3.2 mg/mL（2.4 mg 週 1 回投与に使用）：JV40036（2021 年 3 月 5 日）

投与期間：

68 週間

対照薬、用量、投与方法、ロット番号：

プラセボは、セマグルチドプラセボが 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（2.4 mg 週 1 回投与用）のロット番号及び有効期限は、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

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

検証的セカンダリーエンドポイント

- 68 週にベースラインから 10%以上又は 15%以上の体重減少を達成した被験者（はい／いいえ）
- ウエスト周囲長、収縮期血圧、身体機能スコア〔Short Form-36（SF-36）により評価〕のベースラインから 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：
ベースラインから 68 週までの体重（kg）及び BMI の変化、ベースラインから 8 週までの体重変化率（%）、ベースラインから 68 週までに 20%以上の体重減少を達成した被験者（はい／いいえ）、CRP、PAI-1、HbA1c、空腹時血糖値（FPG）、空腹時血清インスリン、拡張期血圧、脂質のベースラインから 68 週までの変化、並びに SF-36 スコア〔日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア〕のベースラインから 68 週までの変化及び身体機能のスコア（SF-36）のレスポンダー基準を 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、ベースライン（0 週）から 68 週までの脈拍数、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンの変化

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。計画された被験者数 600 例（セマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与群 400 例、プラセボ群 200 例）では、階層的検定手順の 7 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 86%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
ICH E9 に従って、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、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者を含めた。

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：ベースライン（0 週）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 回を超える回数の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、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%レスポンダーに対する副次的 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。体重のレスポンダ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%レスポンダ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、検証的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両 estimand について解析した。連続変数及びレスポンダ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%レスポンダー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：
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　　被験者背景及びベースライン特性 - 要約 - 最大の解析対象集団

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	407	204	611
Age (years)			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
18-<65	379 (93.1)	186 (91.2)	565 (92.5)
65-<75	27 (6.6)	16 (7.8)	43 (7.0)
75-<85	1 (0.2)	2 (1.0)	3 (0.5)
>=85	0	0	0
Sex			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Female	315 (77.4)	180 (88.2)	495 (81.0)
Male	92 (22.6)	24 (11.8)	116 (19.0)
Country of residence			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
United States	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Ethnic origin			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Not Hispanic or Latino	332 (81.6)	158 (77.5)	490 (80.2)
Hispanic or Latino	75 (18.4)	46 (22.5)	121 (19.8)
Not Applicable	0	0	0
Race			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
White	307 (75.4)	158 (77.5)	465 (76.1)
Black or African American	80 (19.7)	36 (17.6)	116 (19.0)
Other	11 (2.7)	4 (2.0)	15 (2.5)
Asian	5 (1.2)	6 (2.9)	11 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.7)	0	3 (0.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Not Applicable	0	0	0
BMI (kg/m^2)			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
<30	23 (5.7)	15 (7.4)	38 (6.2)
30-<35	126 (31.0)	58 (28.4)	184 (30.1)
35-<40	136 (33.4)	76 (37.3)	212 (34.7)
>=40	122 (30.0)	55 (27.0)	177 (29.0)
Smoking habits			
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)
Never smoked	298 (73.2)	144 (70.6)	442 (72.3)
Previous smoker	88 (21.6)	47 (23.0)	135 (22.1)
Current smoker	21 (5.2)	13 (6.4)	34 (5.6)

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

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、集中的行動療法の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回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、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

以下について、優越性は検証されなかった。
7　身体機能のスコア（SF-36）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。

<u>体重</u>
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。

<u>68 週の体重変化率（%）及び 5%以上の体重減少－プライマリーエンドポイント</u>
- 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。

<u>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</u>
体重への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、体重に関連する有効性のセカンダリーエンドポイントによって裏付けられた。
- 事前に規定したカテゴリー（68 週に 10%以上、15%以上及び 20%以上の体重減少）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。
- ウエスト周囲長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。
- ベースラインから 68 週までの BMI の低下量（平均）及び体重（kg）の減少量（平均）、ならびにベースラインから 8 週までの体重の減少量（kg）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

表 3　　体重に関連するエンドポイントの結果－検証的及び補足的セカンダリーエンドポイント

	Sema 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	407	204
Baseline body weight (kg) - mean (SD) [1]	106.9 (22.8)	103.7 (22.9)
BODY WEIGHT (%) - PRIMARY ENDPOINT		
Treatment policy estimand [2]		
Change from baseline (%) to week 68	-15.97	-5.70
Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value	-10.27 [-11.97;-8.57]	<0.0001
Hypothetical estimand [2]		
Change from baseline (%) to week 68	-17.64	-4.97
Sema 2.4 mg - Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value	-12.67 [-14.34;-11.00]	<0.0001

BODY WEIGHT REDUCTION ≥5% – PRIMARY ENDPOINT			
Proportion of subjects (%) [1]	86.6	47.6	
Treatment policy estimand [2]			
Odds ratio at week 68	5.59	0.91	
Sema 2.4 mg / Placebo odds ratio, [95% CI], p-value		6.11 [4.04;9.26]	<0.0001
Proportion of subject (%) [1]	89.8	50.0	
Hypothetical estimand [2]			
Odds ratio at week 68	8.37	0.72	
Sema 2.4 mg / Placebo odds ratio, [95% CI], p-value		11.67 [7.64;17.81]	<0.0001
SECONDARY ENDPOINTS - TREATMENT POLICY ESTIMAND			
BODY WEIGHT REDUCTION ≥10% – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT			
Proportion of subjects (%) [1]	75.3	27.0	
Odds ratio at week 68 [2]	2.70	0.37	
Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		7.36 [4.93;10.99]	<0.0001
BODY WEIGHT REDUCTION ≥15% – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT			
Proportion of subjects (%) [1]	55.8	13.2	
Odds ratio at week 68 [2]	1.15	0.15	
Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		7.87 [4.90;12.63]	<0.0001
WAIST CIRCUMFERENCE – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT			
Baseline (cm) - mean [SD] [1]	113.6 (15.1)	111.8 (16.2)	
Change from baseline to week 68 (cm) [2]	-14.61	-6.27	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (cm), [95% CI], p-value		-8.34 [-10.08;-6.59]	<0.0001
Body weight (kg) – supportive secondary endpoint			
Baseline (kg) - mean [SD] [1]	106.9 (22.8)	103.7 (22.9)	
Change from baseline to week 68 (kg) [2]	-16.82	-6.22	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (kg), [95% CI], p-value		-10.60 [-12.46;-8.75]	<0.0001
BMI (mg/m2) – supportive secondary endpoint			
Baseline (kg/m2) - mean [SD] [1]	38.1 (6.7)	37.8 (6.9)	
Change from baseline to week 68 (kg/m2) [2]	-6.00	-2.23	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (kg/m2), [95% CI], p-value		-3.77 [-4.44;-3.10]	<0.0001
Body weight (%) – supportive secondary endpoint			
Baseline (%) - mean [SD] [1]	106.9 (22.8)	103.7 (22.9)	
Change from baseline to week 8 (kg) [2]	-7.78	-6.05	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (%), [95% CI], p-value		-1.73 [-2.29;-1.16]	<0.0001
Body weight reduction ≥20% – supportive secondary endpoint			
Proportion of subjects (%) [1]	35.7	3.7	
Odds ratio at week 68 (from week 0) [2]	0.51	0.04	
Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		13.73 [6.23;30.29]	<0.0001

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

<u>心血管系リスクファクター</u>

心血管系リスクファクター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。

- ベースラインから 68 週までの収縮期血圧の変化について、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。
- 拡張期血圧の低下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。
- ベースラインから 68 週までの総コレステロール、LDL コレステロール、VLDL コレステロール、遊離脂肪酸（FFA）及びトリグリセリド、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）の改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。
- HDL コレステロールに変化は認められなかった。

表 4　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 – 治療方針 estimand

	Sema 2.4 mg	Placebo	
BLOOD PRESSURE			
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg) – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT			
Baseline - mean [SD] [1]	124 (15)	124 (15)	
Change from baseline to week 68 [2]	-5.55	-1.62	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value			-3.94 [-6.36;-1.52] 0.0014
Diastolic blood pressure (mmHg) - supportive secondary endpoint			
Baseline - mean [SD] [1]	80 (10)	81 (10)	
Change from baseline to week 68 [2]	-3.01	-0.77	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value			-2.24 [-3.90;-0.58] 0.0082
FASTING LIPIDS			
Total cholesterol (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	4.80 (19.8)	4.89 (20.6)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	0.96	1.02	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ration, [95% CI], p-value			0.94 [0.92;0.97] <0.0001
HDL cholesterol (mmol/L)- supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	1.3 (24.0)	1.3 (22.6)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	1.07	1.05	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			1.01 [0.98;1.05] 0.3899
LDL cholesterol (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	2.8 (30.3)	2.9 (31.2)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	0.95	1.03	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			0.93 [0.89;0.97] 0.0005
VLDL cholesterol (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	0.55 (49.7)	0.56 (44.5)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	0.77	0.93	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			0.83 [0.77;0.89] <0.0001
Free fatty acids (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	0.42 (59.4)	0.39 (64.8)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	0.88	1.04	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			0.85 [0.75;0.96] 0.0076
Triglycerides (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	1.21 (50.3)	1.25 (44.4)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	0.77	0.91	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			0.83 [0.77;0.89] <0.0001
CARDIOVASCULAR RISK-RELATED BIOMARKERS			
hsCRP (mg/L) – supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	4.52 (142.1)	4.35 (129.9)	
Ratio to baseline at week 68 [2]	0.40	0.77	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			0.52 [0.45;0.61] <0.0001
PAI-1 (AU/mL) – supportive secondary endpoint			
Baseline - geometric mean [CV] [1]	16.24 (73.2)	17.52 (67.1)	
Ratio to baseline at week 68 [2]	0.91	1.31	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value			0.70 [0.63;0.78] <0.0001

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

<u>臨床的アウトカム評価</u>

臨床的アウトカム評価に関連するエンドポイントの結果を表 5 に示し、結論を以下に要約する。

- SF-36 の身体機能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 の優越性は示されなかった。
- 全体として、身体機能のスコア（SF-36）のレスポンダー基準（ベースラインから 68 週までのスコアの 4.3 ポイント以上の改善）を達成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様であった。

- 全体として、SF-36 のすべてのドメインスコア及びサマリースコアの改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

表 5　　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]	51.9 (6.7)	52.1 (6.8)
Change from baseline to week 68 [2]	2.41	1.57
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		0.84 [-0.23;1.92] 0.1249
SF-36 Physical functioning >4.3 points - supportive secondary endpoint		
Proportion of subjects (%) [1]	23.6	19.9
Odds ratio at week 68	0.26	0.19
Sema 2.4 mg / Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		1.40 [0.80;2.44] 0.2339
SF-36 Role-Physical - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	52.9 (6.5)	52.7 (6.6)
Change from baseline to week 68 [2]	1.75	0.75
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.00 [-0.25;2.26] 0.1178
SF-36 Bodily Pain - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	53.1 (7.5)	53.1 (7.8)
Change from baseline to week 68 [2]	1.23	0.37
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		0.86 [-0.53;2.25] 0.2251
SF-36 General Health - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	53.2 (7.9)	53.3 (8.6)
Change from baseline to week 68 [2]	3.15	1.77
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.38 [0.11;2.66] 0.0337
SF-36 Vitality - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	54.6 (8.3)	54.7 (8.6)
Change from baseline to week 68 [2]	2.15	0.37
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.78 [0.20;3.36] 0.0270
SF-36 Social Functioning - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	54.3 (5.4)	53.9 (6.2)
Change from baseline to week 68 [2]	0.23	-2.18
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		2.41 [1.01;3.80] 0.0007
SF-36 Role-Emotional - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	54.2 (4.9)	53.6 (5.3)
Change from baseline to week 68 [2]	-0.49	-1.93
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.44 [0.02;2.85] 0.0465
SF-36 Mental Health - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	55.7 (5.5)	55.8 (5.8)
Change from baseline to week 68 [2]	-0.38	-1.92
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.54 [-0.03;3.11] 0.0546
SF-36 Physical component summary - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	51.6 (6.9)	51.7 (7.3)
Change from baseline to week 68 [2]	2.98	2.29
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		0.69 [-0.54;1.92] 0.2720
SF-36 Mental component summary - supportive secondary endpoint		
Baseline - mean [SD] [1]	55.7 (5.3)	55.4 (6.1)
Change from baseline to week 68 [2]	-0.82	-2.87
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		2.06 [0.47;3.64] 0.0113

[1] observed values; [2] estimated values
CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SF-36: Short Form 36 v2.0 acute; SD: standard deviation

<u>糖代謝</u>

糖代謝に関連するエンドポイントの結果を表 6 に示し、結論を以下に要約する。

- 糖代謝（HbA1c、FPG 及び空腹時血清インスリンにより評価）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 群で大きかった。

表 6　　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 (%) - supportive secondary endpoint			
Baseline - Mean [SD] [1]	5.7 (0.3)	5.8 (0.3)	
Change from baseline to week 68 [2]	-0.51	-0.27	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		-0.24 [-0.29;-0.19]	<0.0001
FPG (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - Mean [SD] [1]	5.2 (0.5)	5.2 (0.5)	
Change from baseline to week 68 [2]	-0.37	-0.04	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		-0.34 [-0.45;-0.22]	<0.0001
Fasting serum insulin (pmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline - Mean [SD] [1]	90.1 (59.5)	92.6 (61.0)	
Ratio from baseline at week 68 [2]	0.68	0.85	
Sema 2.4 mg / Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.80 [0.70;0.91]	0.0011

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

安全性の結果：

<u>すべての有害事象</u>

本試験で報告された有害事象は総じて、本試験に組み入れた患者集団及び治験薬から予測される範囲のものであった。

- 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 群とプラセボ群で同様であったが（95.8% vs 96.1%）、その単位時間あたりの発現件数はセマグルチド 2.4 mg 群で多く（766.9 件 vs 506.9 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（セマグルチド 2.4 mg 群：82.8%、334.5 件／100 人・年、プラセボ群：63.2%、127.4 件／100 人・年）。高頻度に認められた胃腸障害は、悪心、便秘、下痢及び嘔吐であった。
- いずれの投与群においても、有害事象の大部分は非重篤で、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以外に高頻度（いずれかの投与群の被験者の 5%以上）で報告された有害事象は、頭痛、浮動性めまい、疲労、ウイルス性胃腸炎、尿路感染及び食欲減退であり、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で多かった。これらの有害事象は 2 件を除いていずれも非重篤で、大部分が軽度又は中等度であり、被験者の回復が確認されたが、2 件は治験薬投与の早期中止に至った。その他の高頻度で報告された有害事象については、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で同様か、セマグルチド 2.4 mg 群の方が少なかった。
- 重篤な有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群で 37 例（9.1%）に 55 件報告されたのに対し、プラセボ群で 6 例（2.9%）に 7 件報告された。最も高頻度に報告された重篤な有害事象は胆嚢関連障害であり（主に胆石症及び胆嚢炎／急性胆嚢炎）、いずれも胆嚢切除後に回復した。その他の重篤な有害事象は、種類に偏りがなく、その大部分は治験薬との因果関係は認められなかった。セマグルチド 2.4 mg 群で報告された重篤な有害事象 1 件は治験薬投与の早期中止に至った。また、各群 1 件を除くすべての重篤な有害事象は、被験者の回復が確認された。
- 本試験では死亡例は報告されなかった。
- 有害事象により治験薬投与の早期中止に至った被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群でプラセボ群よりも多く（5.9% vs 2.9%）、その差は主に胃腸障害によるものであった。

表 7　　有害事象の概要

	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	407				204			
Patient years of exposure (PYE)	526.1				261.4			
Patient years of observation (PYO)	563.3				283.0			
Adverse events (OT)	390	(95.8)	4035	766.9	196	(96.1)	1325	506.9
Serious adverse events (OT)	37	(9.1)	55	10.5	6	(2.9)	7	2.7
Fatal events (IT)	0				0			
Severity								
Severe (OT)	62	(15.2)	120	22.8	12	(5.9)	13	5.0
Moderate (OT)	281	(69.0)	1326	252.0	132	(64.7)	428	163.7
Mild (OT)	373	(91.6)	2589	492.1	180	(88.2)	884	338.2
Relationship to trial product								
Probable (OT)	183	(45.0)	694	131.9	44	(21.6)	107	40.9
Possible (OT)	284	(69.8)	1262	239.9	98	(48.0)	216	82.6
Unlikely (OT)	362	(88.9)	2077	394.8	189	(92.6)	998	381.8
Missing (OT)	2	(0.5)	2	0.4	4	(2.0)	4	1.5
Permanent treatment discontinuation (OT)	24	(5.9)	34	6.5	6	(2.9)	6	2.3

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. 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. 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. MedDRA version 22.1

<u>注目すべき安全性領域の有害事象</u>

- ほとんどの安全性領域における有害事象について、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様か、セマグルチド 2.4 mg 群で低かった。胃腸障害を除き、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高い傾向がみられた（以下、セマグルチド 2.4 mg 群 vs プラセボ群）。
- 胆嚢関連障害：4.9% vs. 1.5%
- すべての新生物（良性及び悪性）：10.6% vs. 7.4%。ただし、悪性新生物には投与群間に違いは認められなかった（0.7% vs. 0.5%）。
- 精神障害：14.7% vs. 11.8%
- 過量投与：1.5% vs. 0.5%。いずれも偶発的なもので、治験薬との関連性は認められなかった。

ただし、みられた投与群間の違いは被験者数が少ないことによるものである。

表 8　　有害事象の要約（注目すべき安全性領域別）

	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	407				204			
Patient years of exposure (PYE)	526.1				261.4			
Patient years of observation (PYO)	563.3				283.0			
Adverse events within safety focus areas								
Gastrointestinal disorders (OT)	337	(82.8)	1760	334.5	129	(63.2)	333	127.4
Gallbladder-related disorders (OT)	20	(4.9)	24	4.6	3	(1.5)	3	1.1
Acute pancreatitis (OT)#	0				0			
Cardiovascular disorders (IT)	40	(9.8)	50	8.9	22	(10.8)	27	9.5
All neoplasms (IT)	43	(10.6)	52	9.2	15	(7.4)	17	6.0
Malignant neoplasms (IT)	3	(0.7)	3	0.5	1	(0.5)	1	0.4
Hepatic events (OT)	8	(2.0)	9	1.7	4	(2.0)	5	1.9
Acute renal failure (OT)	0				0			
Hypoglycaemia (OT)	2	(0.5)	2	0.4	0			
Injection site reactions (OT)	22	(5.4)	31	5.9	12	(5.9)	16	6.1
Allergic reactions (OT)	35	(8.6)	41	7.8	19	(9.3)	19	7.3
Psychiatric disorders (OT)	60	(14.7)	97	18.4	24	(11.8)	31	11.9
Rare events (OT)	4	(1.0)	5	1.0	0			
Medication errors (OT)	6	(1.5)	6	1.1	3	(1.5)	3	1.1

Overdose (OT)	6	(1.5)	6	1.1	1	(0.5)	1	0.4
Abuse or misuse (OT)	0				0			
Suspected transmission of infectious agent (IT)	1	(0.2)	1	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. 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. MedDRA version 22.1

<u>臨床検査項目の評価</u>

- セマグルチド 2.4 mg 群ではリパーゼ（平均）が 31%、アミラーゼ（平均）が 12%それぞれ増加したが、プラセボ群ではリパーゼ及びアミラーゼ（平均）はいずれもおおむね安定していた。急性膵炎の有害事象は認められなかった。
- カルシトニン（平均）は、試験期間中いずれの投与群でも特筆すべき変化はみられなかった。
- その他の臨床検査値の平均の変化や、いずれかの臨床検査項目が正常範囲から逸脱した被験者数のベースラインから 68 週までの変化について、安全性の懸念は認められなかった。

<u>バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性所見</u>

- 脈拍数（平均）は、ベースラインから 68 週までにセマグルチド 2.4 mg 群で約 3 拍/分、プラセボ群で約 2 拍/分増加した。
- 試験期間中に 5 例の妊娠が報告された。セマグルチド 2.4 mg 群の 3 例の転帰は、自然流産 1 例、人工流産 1 例、妊娠継続 1 例であった。
- 心電図、身体所見及びメンタルヘルスの評価では、臨床的に意味のある投与群間の違いは認められなかった。

結論：

集中的行動療法（8 週間の低カロリー食を含む）の補助療法としてのセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられた肥満又は過体重被験者を対象とした本試験では、以下の結論が得られた。

- 5%、10%及び 15%の体重減少を達成した被験者の割合、ウエスト周囲長及び収縮期血圧を含め、体重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〔体重の変化率：-15.97%（セマグルチド 2.4 mg）、-5.70%（プラセボ）、群差の推定値：-10.27%（95%信頼区間：-11.97; -8.57）〕。
  - 身体機能のスコア（SF-36）における優越性は検証されなかった。
  - その他の心血管系リスクファクター、糖代謝及び SF-36 の上記以外の領域において、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。
- 安全性及び忍容性は他の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。
- 重篤な有害事象の報告はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で多かった。
  - 最も高頻度に報告された重篤な有害事象は胆嚢関連障害であり、いずれも胆嚢切除後に回復した。
  - 残りの重篤な有害事象は種類に偏りがなく、その大部分は治験薬との因果関係は認められなかった。
  - 重篤な有害事象の大部分は回復したことが確認され、治験薬投与の早期中止に至ったものはなかった。

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。

2.7.6.14 NN9536-4376

2.7.6.14.1 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：NN9536-4376（STEP4）

clinicaltrials.gov identifier: NCT03548987 Paediatric status: EMEA-001441-PIP03-17-M01	UTN – U1111-1201-0898 IND number – IND126,360 EudraCT number – 2017-003473-34

治験の標題：
導入期間に目標とする維持用量に到達した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
過体重又は肥満被験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

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 10 ヵ国で実施された（スクリーニング及び無作為割り付けの実施施設数）：デンマーク（2）、イスラエル（6）、オランダ（3）、ポルトガル（6）、南アフリカ（6）、スペイン（7）、スウェーデン（4）、スイス（6）、ウクライナ（5）、米国（28）

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 2 月 22 日 終了日（国際）：2020 年 3 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、2020 年 4 月 16 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 7 月 16 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、導入期間に維持用量に到達した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：

- 有効性関連：無作為割り付け（20 週）から 68 週
  導入期間にセマグルチドの維持用量に到達した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。

副次的目的：

- 有効性関連：無作為割り付け（20 週）から 68 週
  以下の項目について、導入期間にセマグルチドの維持用量に到達した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
  - 糖代謝
- 有効性関連：0 週から 68 週
  導入期間にセマグルチドの維持用量に到達した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検討する。
- 安全性及び忍容性：0 週から無作為割り付け（20 週）
  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 回皮下投与の導入期間中における安全性及び忍容性を検討する。
- 安全性及び忍容性：無作為割り付け（20 週）から 75 週
  導入期間にセマグルチドの維持用量に到達した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。

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、セマグルチド用量を漸増する 20 週間の導入期間に維持用量に到達し、無作為割り付けされたすべての被験者において、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維持用量のセマグルチド 48 週間投与のプラセボに対する治療効果の平均を定量化する（「治療方針」estimand）。主要 estimand は、副次的目的「有効性関連：0 週から 68 週」を除く、有効性に関連するすべての目的に対して検討された。

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、セマグルチド用量を漸増する 20 週間の導入期間に維持用量に到達した後、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、無作為割り付けされた治療を全 48 週間継続した場合の、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維持用量のセマグルチド 48 週間投与のプラセボに対する治療効果の平均を定量化する（「仮想」estimand）。副次的 estimand は、副次的目的「有効性関連：0 週から 68 週」を除く、有効性に関連するすべての目的に対して検討された。

三次 estimand（治療方針 estimand）

三次 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 68 週後の治療効果の平均を定量化する（「治療方針」estimand）。三次 estimand は、副次的目的「有効性関連：0 週から 68 週」に対して検討された。

四次 estimand（仮想 estimand）

四次 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、無作為割り付けされた治療を全 68 週間継続した場合の、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 68 週後の治療効果の平均を定量化する（「仮想」estimand）。四次 estimand は、副次的目的「有効性関連：0 週から 68 週」に対して検討された。。

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、2 群、プラセボ対照、治療中止試験であり、20 週間の導入期間、48 週間の維持投与期間及び 7 週間の事後調査期間で構成された。

維持投与期間に、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 週 1 回皮下投与の継続群又はプラセボ週 1 回皮下投与への切り替え群に 2：1 の比率で無作為に割り付ける被験者数を 750 例以上とするため、導入期間には、過体重又は肥満被験者 900 例を組み入れることとした。胃腸障害のリスクを軽減するため、導入期間中に 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。20 週にセマグルチド 2.4 mg 皮下投与継続群に割り付けられた被験者では、さらに 48 週間（68 週の投与終了まで）、維持用量である 2.4 mg 週 1 回の投与を継続した。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：

750 例が無作為割り付けされるように計画された。1,051 例がスクリーニングを受け、902 例が導入期間で投与を受けた。803 例が無作為割り付けされ、そのうち 98.5%が試験を完了した。

表 1　　被験者の内訳ーすべての被験者

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			1051
Screening failures			139
Withdrawn before run-in period			10
Included in run-in period	902 (100)		
Included in run-in in violation of incl., excl. and/or run-in criteria	14 (1.6)		
Exposed in run-in period	902 (100)		
Safety analysis set	902 (100)		
Trial product permanently discontinued before randomisation	99 (11.0)		
Primary reason for permanent discontinuation of trial product			
Adverse event	48 (5.3)		
Protocol violation	1 (0.1)		
Intention of becoming pregnant	1 (0.1)		
Pregnancy	1 (0.1)		
Run-in failure	19 (2.1)		
Safety concern as judged by the investigator	2 (0.2)		
Withdrawal of consent	11 (1.2)		
Lost to follow-up	8 (0.9)		
Other	9 (1.0)		
Withdrawn before randomisation	99 (11.0)		
Primary reason for trial withdrawal			
Run-in failure	99 (11.0)		
Randomised	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Randomised in violation of incl., excl., run-in and/or randomisation criteria	4 (0.7)	4 (1.5)	8 (1.0)

Analysis sets			
Full analysis set	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Safety analysis set (only randomised)	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Exposed after randomisation	534 (99.8)	268 (100)	802 (99.9)
Treatment completion after randomisation			
On-treatment at week 68 (treatment completers)	504 (94.2)	237 (88.4)	741 (92.3)
After at least one temporary interruption	31 (5.8)	15 (5.6)	46 (5.7)
Attended end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	504 (94.2)	237 (88.4)	741 (92.3)
Trial product permanently discontinued	31 (5.8)	31 (11.6)	62 (7.7)
Primary reason for permanent discontinuation of trial product			
Adverse event	13 (2.4)	6 (2.2)	19 (2.4)
Protocol violation	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Intention of becoming pregnant	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Pregnancy	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Withdrawal of consent	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Lost to follow-up	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Other	12 (2.2)	23 (8.6)	35 (4.4)
Attended end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product	23 (4.3)	20 (7.5)	43 (5.4)
Trial completion after randomisation			
Attended end-of-trial visit (trial completers)	527 (98.5)	260 (97.0)	787 (98.0)
Attended end-of-trial visit and end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product	503 (94.0)	237 (88.4)	740 (92.2)
Withdrawn from trial	8 (1.5)	8 (3.0)	16 (2.0)
Primary reason for trial withdrawal			
Withdrawal by subject	2 (0.4)	4 (1.5)	6 (0.7)
Lost to follow-up	5 (0.9)	3 (1.1)	8 (1.0)
Death	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
Withdrawn from trial before week 68	7 (1.3)	8 (3.0)	15 (1.9)
Withdrawn from trial without prior permanent discontinuation of trial product	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on either subjects included in run-in or randomised subjects.
Run-in period starts with week 0 visit.
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 randomisation (week 20) / end of treatment period (week 68). Temporary interruption is when a subject missed at least 2 consecutive doses of trial product and resumed treatment until 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 HbA1c が 48 mmol/mol（6.5%）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）

導入期間の開始基準

- スクリーニングから 0 週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。
- 0 週の 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 0 週までの間に自殺行為がない被験者
- スクリーニングから 0 週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

無作為割り付け基準：

以下の無作為割り付け基準すべてに該当する被験者

- 無作為割り付け来院（20 週）を行った被験者
- 0 週から 16 週間 ± 3 日後に維持用量まで漸増されていた被験者
- 無作為割り付け来院（20 週）時に維持用量を投与されていた被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド（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、最初の 16 週間に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。無作為割り付け（20 週）後に維持用量 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）

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）、HP51338（2020 年 4 月 24 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、セマグルチドプラセボが 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（2.4 mg 週 1 回投与のプラセボ）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

- 無作為割り付け（20 週）から 68 週までの体重変化率（%）

検証的セカンダリーエンドポイント

- ウエスト周囲長、収縮期血圧及び身体機能のスコア［Short Form-36（SF-36）により評価］の無作為割り付け（20 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：

導入期間開始時（0 週）から 68 週までの体重変化率（%）、ベースライン（20 週）から 68 週までの体重変化量（kg）及び BMI の変化、導入期間開始時（0 週）から 68 週までに 5%以上、10%以上、15%以上、20%以上の体重減少を達成した被験者（はい／いいえ）、導入期間開始時（0 週）又はベースライン（20 週）から 68 週までに体重が増加した被験者、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、SF-36 スコア［日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康、身体的側面のサマリースコア、精神的側面のサマリースコア］のベースライン（20 週）から 68 週までの変化、及びベースライン（20 週）から 68 週までに身体機能のスコア（SF-36）のレスポンダー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：

導入期間開始時（0 週）から無作為割り付け（20 週）までの治験薬投与下の有害事象の発現件数及び重篤な有害事象の発現件数、0 週から 20 週までの脈拍数、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンの変化。
無作為割り付け（20 週）から 75 週までの治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数及び重篤な有害事象の発現件数、20 週から 68 週までの脈拍数、アミラーゼ、リパーゼ及びカルシトニンの変化。

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。計画された被験者数 750 例（セマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与群の 500 例、プラセボ群の 250 例）では、階層的検定手順の 4 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 95%であった。被験者の 80%以上が無作為割り付け適格例と仮定し、計 900 例に治験薬投与を開始する計画とすれば、無作為割り付け治療期間に移行する被験者数は 750 例以上になると予想された。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

ICH-E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した：

- 最大の解析対象集団には、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、治験薬の投与を少なくとも 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：導入期間開始時（0 週）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 回を超える回数の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ーベースライン（20 週）から 68 週までの体重変化率（%）

プライマリーエンドポイントの主要解析では、治療方針 estimand について、最大の解析対象集団に含まれる被験者の in-trial 観察期間のデータに基づき評価した。主要解析では、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定し、McEvoy により報告された手法に基づき、68 週の欠測データを補完した。補完されたデータセットについては、無作為割り付けされた治療を固定効果、ベースラインの体重（kg）を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。事前に規定した感度分析は、治療方針 estimand について、主要解析の結論の安定性を検討するために実施した。Jump to reference 多重補完法では、割り付けられた治療の効果が治療の中止後直ちに失われることを仮定した。一方、Sacks によって報告された単一補完法では、体重再増加率 0.3 kg/月を用いて補完した。Sacks の方法では、2 つのアプローチ、すなわち、両投与群の補完に体重再増加率を用いる方法と、セマグルチド 2.4 mg 群の補完時にのみ体重再増加率を用いる方法を実施した。主要解析の感度分析として、in-trial 観察期間のすべてのデータを用いて、効果に対する繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）も実施した。tipping point 解析を実施し、両投与群のペナルティの範囲（-30%～30%）及びペナルティが試験の結論に及ぼしうる影響を検討した。

また、プライマリーエンドポイントについて、on-treatment 観察期間のうち最初の投与中止までに得られたデータに基づき、仮想 estimand を検討する解析を行った。副次的 estimand の主要解析では、欠測データのメカニズムに missing at random を仮定する MMRM を用いた。この解析では、68 週までの予定来院時に測定されたベースライン後のすべての測定値を従属変数として含めた。独立変数については、無作為割り付けされた治療を分類変数による固定効果、ベースラインの体重（kg）を共変量とし、いずれも来院内で入れ子構造とした。異なる被験者の測定値は独立であると仮定し、無構造共分散行列を用いた。

検証的セカンダリーエンドポイント

各 estimand について、プライマリーエンドポイントと同様の手法で検証的セカンダリーエンドポイントを解析したが、共変量として各エンドポイントのベースライン値を用いた。感度分析（jump to reference 多重補完法）を実施し、治療方針 estimand について、主要解析の結論の安定性を検討した。

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。連続変数であるエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様の方法で解析したのに対し、カテゴリカル変数であるエンドポイントは、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントの評価には、主に on-treatment 観察期間を用いたが、死亡及び発現から診断までの期間が長い可能性のある有害事象については、in-trial 観察期間を用いた。これらのエンドポイントは記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

被験者背景及びベースライン特性は全般に投与群間で同様であった。

表 2　20 週（無作為割り付け時）における被験者背景及びベースライン特性 – 要約 – 最大の解析対象集団

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	535	268	803
Age (years)			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
18-<65	503 (94.0)	252 (94.0)	755 (94.0)
65-<75	29 (5.4)	15 (5.6)	44 (5.5)
75-<85	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)
>=85	0	0	0

Sex			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Female	429 (80.2)	205 (76.5)	634 (79.0)
Male	106 (19.8)	63 (23.5)	169 (21.0)
Country of residence			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Switzerland	42 (7.9)	25 (9.3)	67 (8.3)
Denmark	39 (7.3)	15 (5.6)	54 (6.7)
Spain	49 (9.2)	19 (7.1)	68 (8.5)
Israel	31 (5.8)	24 (9.0)	55 (6.8)
Netherlands	28 (5.2)	14 (5.2)	42 (5.2)
Portugal	20 (3.7)	14 (5.2)	34 (4.2)
Sweden	30 (5.6)	14 (5.2)	44 (5.5)
Ukraine	43 (8.0)	19 (7.1)	62 (7.7)
United States	208 (38.9)	104 (38.8)	312 (38.9)
South Africa	45 (8.4)	20 (7.5)	65 (8.1)
Ethnic origin			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Not Hispanic or Latino	493 (92.1)	247 (92.2)	740 (92.2)
Hispanic or Latino	42 (7.9)	21 (7.8)	63 (7.8)
Not Applicable	0	0	0
Race			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
White	446 (83.4)	226 (84.3)	672 (83.7)
Black or African American	69 (12.9)	35 (13.1)	104 (13.0)
Asian	15 (2.8)	4 (1.5)	19 (2.4)
Other	5 (0.9)	3 (1.1)	8 (1.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Not Applicable	0	0	0
BMI (kg/m^2)			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
<25	7 (1.3)	9 (3.4)	16 (2.0)
25-<30	153 (28.6)	69 (25.7)	222 (27.6)
30-<35	166 (31.0)	97 (36.2)	263 (32.8)
35-<40	116 (21.7)	52 (19.4)	168 (20.9)
>=40	93 (17.4)	41 (15.3)	134 (16.7)
Smoking habits			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Never smoked	351 (65.6)	174 (64.9)	525 (65.4)
Previous smoker	143 (26.7)	62 (23.1)	205 (25.5)
Current smoker	41 (7.7)	32 (11.9)	73 (9.1)

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index. Baseline: Randomisation (week 20). 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、導入期間にセマグルチドの維持用量に到達した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 の治療効果を評価した。

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（20 週）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. ウエスト周囲長の変化
3. 収縮期血圧の変化
4. 身体機能のスコア（SF-36）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。

<u>体重</u>

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。

体重変化率（%）– プライマリーエンドポイント

- ベースライン（20 週）から 68 週までの体重変化率（%）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

体重に関連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。

- ベースライン（20 週）から 68 週までのウエスト周囲長の変化について、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。
- 事前に規定した体重減少の目標値〔導入期間開始時（0 週）から 68 週までの 5%以上、10%以上、15%以上及び 20%以上〕を達成した被験者の割合は、20 週間の導入期間（セマグルチド投与）後にプラセボを投与した群と比較してセマグルチド 2.4 mg を投与した群で高かった。
- ベースライン（20 週）から 68 週までの BMI の低下量（平均）及び体重（kg）の減少量（平均）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。
- 導入期間開始時（0 週）又はベースライン（20 週）から 68 週までの体重増加のオッズは、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低かった。
- 導入期間開始時（0 週）から 68 週までの体重減少率（%）は、20 週間の導入期間（セマグルチド投与）後にプラセボを投与した群と比較してセマグルチド 2.4 mg を投与した群で高かった。

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 2.4 mg	Placebo
Number of subjects	535	268
Baseline (week 20) body weight (kg) – mean (SD) [1]	96.5 (22.5)	95.4 (22.7)
BODY WEIGHT (%) – PRIMARY ENDPOINT		
Treatment policy estimand [2]		
Change from baseline (week 20) (%) to week 68	-7.88	6.87
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value	-14.75 [-16.00;-13.50] <.0001	
Hypothetical estimand [2]		
Change from baseline (week 20) (%) to week 68	-8.79	6.54
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (%-points), [95% CI], p-value	-15.33 [-16.52;-14.13] <0.0001	
SECONDARY ENDPOINTS - TREATMENT POLICY ESTIMAND		
WAIST CIRCUMFERENCE – CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT		
Baseline (week 20) (cm) - mean [SD] [1]	105.5 (15.9)	104.7 (16.9)
Change from baseline (week 20) to week 68 (cm) [2]	-6.43	3.31
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (cm), [95% CI], p-value	-9.74 [-10.94;-8.54] <0.0001	
Body weight (kg) – supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) (kg) - mean [SD] [1]	96.5 (22.5)	95.4 (22.7)
Change from baseline (week 20) to week 68 (kg) [2]	-7.12	6.06
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (kg), [95% CI], p-value	-13.17 [-14.34;-12.01] <0.0001	
BMI (mg/m2) – supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) (kg/m2) - mean [SD] [1]	34.5 (6.9)	34.1 (7.1)
Change from baseline (week 20) to week 68 (kg/m2) [2]	-2.59	2.15
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD (kg/m2), [95% CI], p-value	-4.74 [-5.16;-4.32] <0.0001	
Subjects who gain weight – supportive secondary endpoint		
Proportion of subjects (%) [1]	15.2	82.4
Odds ratio at week 68 (from baseline) (week 20) [2]	0.20	5.01
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value	0.04 [0.03;0.06] <0.0001	
Body weight reduction <0% – supportive secondary endpoint		
Proportion of subjects (%) [1]	4.2	20.4
Odds ratio at week 68 (from week 0) [2]	0.05	0.29
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value	0.18 [0.11;0.30] <0.0001	
Body weight reduction ≥5% – supportive secondary endpoint		
Proportion of subjects (%) [1]	88.7	47.6
Odds ratio at week 68 (from week 0) [2]	7.06	0.83
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value	8.52 [5.93;12.24] <0.0001	

Body weight reduction ≥10% – supportive secondary endpoint			
Proportion of subjects (%) [1]	79.0	20.4	
Odds ratio at week 68 (from week 0) [2]	3.55	0.24	
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		14.99 [10.30;21.80]	<0.0001
Body weight reduction ≥15% – supportive secondary endpoint			
Proportion of subjects (%) [1]	63.7	9.2	
Odds ratio at week 68 (from week 0) [2]	1.67	0.09	
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		19.07 [11.91;30.53]	<0.0001
Body weight reduction ≥20% – supportive secondary endpoint			
Proportion of subjects (%) [1]	39.6	4.8	
Odds ratio at week 68 (from week 0) [2]	0.61	0.04	
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		14.29 [7.77;26.28]	<0.0001

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

心血管系リスクファクター

- ベースライン（20 週）から 68 週までの収縮期血圧の変化について、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。
- ベースライン（20 週）から 68 週までの拡張期血圧の変化について、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間に差は認められなかった。
- ベースライン（20 週）から 68 週までの総コレステロール、LDL コレステロール、VLDL コレステロール及びトリグリセリドの改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。
- HDL コレステロール及び遊離脂肪酸（FFA）には、群間差は認められなかった。

表 4　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 (week 20) - mean [SD] [1]	121 (13)	121 (13)	
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.49	4.42	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		-3.92 [-5.82;-2.03]	<.0001
Diastolic blood pressure (mmHg) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	78 (9)	78 (9)	
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.32	0.87	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		-0.55 [-2.01;0.92]	0.4646
FASTING LIPIDS			
Total cholesterol (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - geometric mean [CV] [1]	4.56 (20.3)	4.54 (20.8)	
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	1.05	1.11	
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.94 [0.92;0.96]	<.0001
HDL cholesterol (mmol/L)- supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - geometric mean [CV] [1]	1.2 (21.6)	1.1 (22.5)	
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	1.18	1.18	
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		1.00 [0.98;1.03]	0.8344
LDL cholesterol (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - geometric mean [CV] [1]	2.8 (29.3)	2.8 (30.6)	
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	1.01	1.07	
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.94 [0.91;0.97]	<.0001
VLDL cholesterol (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - geometric mean [CV] [1]	0.50 (42.1)	0.48 (43.4)	
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	0.94	1.15	
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.82 [0.76;0.89]	<.0001
Free fatty acids (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - geometric mean [CV] [1]	0.44 (57.9)	0.41 (62.0)	
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	0.82	0.86	
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.95 [0.80;1.13]	0.5948

Triglycerides (mmol/L) - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - geometric mean [CV] [1]	1.10 (42.3)	1.07 (43.4)
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	0.94	1.15
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.82 [0.76;0.89] <.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

- ベースライン（20 週）から 68 週までの SF-36 の身体機能のスコアの変化について、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。
- ベースライン（20 週）から 68 週までに身体機能のスコア（SF-36）のレスポンダー基準を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。
- 全体として、ベースライン（20 週）から 68 週までの SF-36 のドメインスコア及びサマリースコアの改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

表 5　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 (week 20) - mean [SD] [1]	53.8 (5.7)	54.1 (5.0)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.99	-1.46
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		2.45 [1.59;3.32] <.0001
SF-36 Physical functioning >4.3 points - supportive secondary endpoint		
Proportion of subjects (%) [1]	11.3	4.5
Odds ratio at week 68	0.09	0.03
Sema 2.4 mg – Placebo Odds ratio, [95% CI], p-value		2.72 [1.18;6.29] 0.0190
SF-36 Role-Physical - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	54.3 (5.3)	54.1 (4.9)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.41	-1.04
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.44 [0.42;2.47] 0.0058
SF-36 Bodily Pain - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	54.2 (7.6)	54.2 (7.8)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.58	-1.65
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		2.23 [-0.06;4.53] 0.0567
SF-36 General Health - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	56.5 (7.0)	56.3 (6.9)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.31	-1.55
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.86 [0.73;3.00] 0.0013
SF-36 Vitality - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	56.8 (7.8)	56.4 (7.6)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	1.17	-3.14
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		4.32 [1.61;7.02] 0.0018
SF-36 Social Functioning - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	54.5 (5.3)	54.4 (4.9)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.13	-2.29
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		2.42 [0.07;4.76] 0.0432
SF-36 Role-Emotional - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	53.7 (4.9)	53.9 (4.7)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	-0.10	-1.74
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		1.64 [0.52;2.76] 0.0040
SF-36 Mental Health - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	55.2 (6.3)	55.0 (6.3)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.25	-2.68
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		2.93 [1.80;4.06] <.0001
SF-36 Physical component summary - supportive secondary endpoint		
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	54.3 (6.4)	54.4 (6.1)
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.82	-0.86

Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value			1.68 [0.64;2.72] 0.0016
SF-36 Mental component summary - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - mean [SD] [1]	55.0 (6.2)	54.9 (6.2)	
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	0.08	-3.37	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value			3.44 [2.28;4.60] <.0001

[1] observed values; [2] estimated values
CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference, sema: semaglutide; SF-36: Short Form 36 v2.0 acute; SD: standard deviation

<u>糖代謝</u>

- 糖代謝［HbA1c、空腹時血糖値（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（20 週）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 群で大きかった。

表 6　　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 (%) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - Mean [SD] [1]	5.4 (0.3)	5.4 (0.3)	
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	-0.15	0.09	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		-0.24 [-0.29;-0.19]	<.0001
FPG (mmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - Mean [SD] [1]	4.9 (0.4)	4.8 (0.4)	
Change from baseline (week 20) to week 68 [2]	-0.04	0.37	
Sema 2.4 mg – Placebo, ETD, [95% CI], p-value		-0.42 [-0.53;-0.30]	<.0001
Fasting serum insulin (pmol/L) - supportive secondary endpoint			
Baseline (week 20) - Mean [SD] [1]	79.9 (67.4)	74.2 (61.8)	
Ratio from baseline (week 20) at week 68 [2]	0.82	1.00	
Sema 2.4 mg – Placebo, treatment ratio, [95% CI], p-value		0.82 [0.73;0.92]	0.0005

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

安全性の結果：

<u>すべての有害事象</u>

本試験で報告された有害事象は総じて、本試験に組み入れた患者集団及び治験薬から予測される範囲のものであった。

<u>導入期間：</u>

- 導入期間に有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった器官別大分類は、胃腸障害（71.4%）であった。
- 21 例（2.3%）で 23 件の重篤な有害事象が報告され、いずれの事象も、最後のコンタクトをとった時点で回復（22 件）又は軽快（1 件）していた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 53 例（5.9%）に報告された。

<u>無作為割り付け治療期間：</u>

- 有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（75.0%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（81.3%）で高かった。この差は主に胃腸障害によるものであった（セマグルチド 2.4 mg 群：41.9%；単位時間あたりの発現件数：111.5 件／100 人・年、プラセボ群：26.1%；単位時間あたりの発現件数：46.6 件／100 人・年）。
- 重度及び中等度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、投与群間でおおむね同程度であった。軽度の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった（主に胃腸障害による）。
- プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で発現した被験者の割合が高かった有害事象は、胃腸炎、頭痛、浮動性めまい、疲労及び脱毛症であった。これらの事象はいずれも非重篤であり、2 件を除いてすべて軽度又は中等度であった。

- その他の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）については、投与群間で差は認められなかったか、有害事象の発現件数が少なかった。
- 本試験で 2 例が死亡した。死亡時期はいずれも無作為割り付け治療期間であり、うち 1 例は死因不明であり（セマグルチド 2.4 mg 群）、もう 1 例の死因は転移性肺癌であった（プラセボ群）。
- 重篤な有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群で 41 例（7.7%）に 51 件報告されたのに対し、プラセボ群で 15 例（5.6%）に 19 件報告された。セマグルチド 2.4 mg 群で報告された重篤な有害事象は、胆石症（5 件）を除き、PT 別の発現件数は 1 件又は 2 件であった。したがって、特定の事象が多く発現することはなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群で 8 例（1.5%）、プラセボ群で 7 例（2.6%）であった。治験薬投与の一時的中断に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 3.7%、プラセボ群で 2.6%であった。

表 7　　有害事象 - 概要 - 無作為割り付け治療期間

	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Number of subjects	534				268			
Patient years of exposure (PYE)	544.2				266.1			
Patient years of observation (PYO)	564.3				280.7			
Adverse events (OT)	434	(81.3)	1885	346.3	201	(75.0)	779	292.8
Serious events (OT)	41	(7.7)	51	9.4	15	(5.6)	19	7.1
Fatal events (IT)	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.4)	2	0.7
Severity								
Severe events (OT)	37	(6.9)	46	8.5	21	(7.8)	28	10.5
Moderate (OT)	204	(38.1)	432	79.4	93	(34.7)	223	83.8
Mild (OT)	401	(75.0)	1407	258.5	177	(66.0)	528	198.4
Relationship to trial product								
Probable related events (OT)	125	(23.4)	305	56.0	29	(10.8)	42	15.8
Possibly related events (OT)	179	(33.5)	367	67.4	50	(18.7)	91	34.2
Unlikely (OT)	401	(75.0)	1213	222.8	191	(71.3)	646	242.8
Permanent treatment discontinuation (OT)	8	(1.5)	9	1.7	7	(2.6)	10	3.8

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. 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.

<u>注目すべき安全性領域の有害事象</u>

- 胃腸障害を報告した被験者の割合は、プラセボ群（26.1%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（41.9%）で高かった。
- 胃腸障害以外の注目すべき安全性領域の有害事象には投与群間で大きな差は認められなかった。悪性新生物を報告した被験者の割合は、プラセボ群（0.4%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（1.1%）で高かった。しかし、悪性新生物を報告した被験者数の違いはわずかであった。

表 8　　注目すべき安全性領域の有害事象 - 概要 - 無作為割り付け治療期間

	Sema 2.4 mg N	(%)	E	R	Placebo N	(%)	E	R
Adverse events within safety focus areas								
Gastrointestinal disorders (OT)	224	(41.9)	607	111.5	70	(26.1)	124	46.6
Gallbladder-related disorders (OT)	15	(2.8)	17	3.1	10	(3.7)	11	4.1
Acute pancreatitis (OT)	0				0			
Cardiovascular disorders (IT)	26	(4.9)	32	5.7	30	(11.2)	40	14.2
All neoplasms (benign and malignant) (IT)	30	(5.6)	36	6.4	16	(6.0)	19	6.8
Malignant neoplasms (IT)	6	(1.1)	6	1.1	1	(0.4)	2	0.7
Hepatic disorders (OT)	11	(2.1)	12	2.2	4	(1.5)	4	1.5
Acute renal failure (OT)	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.4)	1	0.4
Hypoglycaemia (OT)	3	(0.6)	3	0.6	3	(1.1)	3	1.1
Injection site reactions (OT)	14	(2.6)	15	2.8	6	(2.2)	6	2.3
Allergic reactions (OT)	26	(4.9)	29	5.3	11	(4.1)	12	4.5

Psychiatric disorders (OT)	46	(8.6)	55	10.1	35	(13.1)	50	18.8
Rare events (OT)	7	(1.3)	7	1.3	2	(0.7)	3	1.1
Medication errors (OT)	1	(0.2)	1	0.2	0			
Abuse or misuse (OT)	0				1	(0.4)	1	0.4
Overdose (OT)	1	(0.2)	1	0.2	1	(0.4)	1	0.4
Suspected transmission of infectious agent via trial product (OT)	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.

<u>臨床検査項目の評価</u>

- 導入期間中のリパーゼ（平均）の増加は約 40%であった。無作為割り付け治療期間中のリパーゼ（平均）は、セマグルチド 2.4 mg 群では安定して推移していたが、プラセボ群では 0 週の値付近まで減少した。アミラーゼ（平均）の試験期間中の変化はわずかであった。
- カルシトニン（平均）には、試験期間中に特記すべき変化はみられなかった。
- その他の臨床検査項目の平均の変化及び 1 項目以上の臨床検査項目が正常範囲から逸脱した被験者数の 0 週から 68 週までの変化には、安全性の懸念は認められなかった。

<u>バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性所見</u>

- 脈拍数（平均）は、導入期間中に 71 拍/分から 76 拍/分まで増加した。セマグルチド 2.4 mg 群では、脈拍数が 20 週から 68 週にかけて減少したものの、0 週より高値のままであり、68 週時点でプラセボ群と比較して約 3 拍/分高値であった。プラセボ群では、脈拍数が 20 週から 68 週にかけて減少し、0 週の値付近となった。事後調査来院時（75 週）の脈拍数（平均）は、投与群間で同程度であった。
- 試験期間中に 8 例の妊娠が報告された。セマグルチドを投与された 5 例のうち、4 例では安全性の懸念が認められず、1 例では妊娠の転帰が不明であった。
- 心電図、身体所見及びメンタルヘルスの評価では、臨床的に意味のある投与群間の違いは認められなかった。

結論：

導入期間にセマグルチドの維持用量に到達し、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のセマグルチド 2.4 mg 投与又はプラセボ投与に無作為に割り付けられた過体重又は肥満被験者では、以下の結論が得られた。

- ベースライン（20 週）から 68 週までの体重、ウエスト周囲長、収縮期血圧及び身体機能のスコア（SF-36）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。
- 脂質、糖代謝及びその他の SF-36 ドメインにも、改善が認められた。
- セマグルチド 2.4 mg 群の 68 週間にわたる体重減少率の平均の推定値（プラセボに対する差ではない）は 17.4%であった。

2.4 mg までのセマグルチドを投与されたすべての被験者では、以下の結論が得られた。

- 安全性及び忍容性は、体重管理を目的とするセマグルチドの第 2 相試験データ（NN9546-4153 試験）及び 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。

2.7.6.15 NN9535-3744

2.7.6.15.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： セマグルチド	
Trial ID： NN9535-3744	
Trial Registration ID-number： NCT01720446	UTN：U1111-1131-7227 IND number：79,754 EudraCT number：2012-002839-28
治験の標題： SUSTAIN 6 – 長期アウトカム試験 2 型糖尿病患者を対象として、セマグルチドの心血管系及びその他の長期アウトカムについて比較検討する、長期、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多国籍、多施設試験	
治験責任医師名： 治験実施施設（全 229 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。 • [redacted] • [redacted]	
治験実施施設： 本試験は以下の 20 ヵ国 229 施設において実施された：アルジェリア（4 施設）、アルゼンチン（7 施設）、オーストラリア（8 施設）、ブラジル（8 施設）、ブルガリア（5 施設）、カナダ（13 施設）、デンマーク（5 施設）、ドイツ（7 施設）、イスラエル（6 施設）、イタリア（6 施設）、マレーシア（6 施設）、メキシコ（9 施設）、ポーランド（5 施設）、ロシア（11 施設）、スペイン（6 施設）、台湾（4 施設）、タイ（5 施設）、トルコ（10 施設）、英国（8 施設）及び米国（96 施設）	
公表文献（引用文献）： Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016.	
治験期間： 開始日（最初の被験者の初回来院日）：2013 年 2 月 21 日 終了日（最後の被験者の最終来院日）：2016 年 3 月 15 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2016 年 6 月 22 日の時点での臨床データベース及び 2016 年 3 月 22 日の時点での安全性データベースに基づいている。	
報告書作成日： 2016 年 10 月 24 日	
目的： <u>主要目的：</u> • 成人2型糖尿病患者を対象として、セマグルチドの投与により許容できない心血管系リスクの増加がみられないことをプラセボと比較し確認する。そのために、最初の主要な心血管イベント（MACE）を発現するまでの時間を比較し、セマグルチドとプラセボのハザード比の両側95%信頼区間の上限が1.8未満であることを示す。 <u>副次的目的</u>： • 心血管系イベントリスクが高い成人2型糖尿病患者を対象として、標準治療にセマグルチド0.5 mg及び	

1.0 mg（週1回投与）を追加したときの長期的な安全性及び有効性をプラセボと比較して評価する。

治験方法：

本試験は、心血管イベントのリスクが高い 2 型糖尿病患者（男女）を対象として、糖尿病の標準治療にセマグルチドを追加したときの心血管に対する安全性及び長期アウトカムをプラセボと比較して評価する、長期、多施設、多国籍、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験であった。

MACE の可能性がある事象、死亡及び事前に定義された特に注目すべき医学的事象（MESI）等の特定の事象について盲検下で継続的な判定及び評価を行うため、外部の独立したイベント判定委員会が本試験に対して設立された。

本試験の継続的な安全性審査を行うために外部の独立したデータモデリング委員会（DMC）が設立され、非盲検データに基づいて評価が行われた。

本試験は、最大 2 週間のスクリーニング期間、無作為割り付けのための来院（来院 2）、104 週間の投与期間及び 5 週間の投与後事後調査期間で構成された。無作為割り付け来院では、被験者はセマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg 又は同じ用量のプラセボの週 1 回投与に、それぞれ 1:1:1:1 の割合で割り付けられた。試験期間は一部事象の発現状況に依存的であった。イベント判定委員会により MACE と確認された 3 種類の事象を発現した被験者が 122 例に達した時点ならびに早くても最後の被験者が無作為割り付けされてから 104 週間後に試験を終了することとした。イベント判定委員会により確認された MACE の集積率が予想より高かったため、計画された MACE の件数は予定より早く達した。そのため、各被験者の試験期間は、104 週間の治験薬投与及び投与後 5 週間の事後調査を合わせた、計 109 週間となった。

被験者は規定の用量漸増法に従い、セマグルチド又はプラセボの維持用量 0.5 mg 又は 1.0 mg に到達させた。割り付けられたすべての被験者は用量 0.25 mg から開始し、4 週間の投与を受けた後、各用量を増量（倍増）した。これにより、0.5 mg 群は投与後 4 週間、1.0 mg 群は投与後 8 週間で維持用量に達した。

被験者は、最初の 6 ヵ月間は毎月 1 回、残りの試験期間中は 3 ヵ月毎に 1 回の頻度で治験実施施設に来院し、来院と来院の間に毎月 1 回治験責任医師との電話コンタクトを行うこととした。

無作為割り付けされたすべての被験者のアウトカムデータを収集するため真摯な努力がなされた。各被験者に対して、割り付けられた治療及び治験実施計画書の全般的な遵守状況に関わらず、同意を撤回しない限り試験期間中調査が行われた。被験者が試験を終了せず同意も撤回しなかった場合は、追跡不能例とみなすこととした。データベースロックまでこれらの被験者の生命状態（vital status）の把握を試みることとした。生命状態も把握できない被験者については、生命状態追跡不能例とみなすこととした。

治験責任医師は、良好な血糖コントロールを維持するための「目標（現在のガイドラインにおける目標値）達成に向けた治療」が推奨された。そのため、良好な血糖コントロールを維持することを目的として、治験責任医師の判断により、本試験で割り付けられた治療法に血糖降下薬〔GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬及びプラムリンタイドのようなインクレチン経路に影響を及ぼす薬剤を除く〕を追加することが認められた。

無作為割り付けでは、各層の分布が均等化されるように、以下の 3 つの層別因子によって層別した；ベースライン時の心血管系疾患の所見（臨床的／潜在的）、ベースライン時のインスリン治療（なし／Basal インスリン／混合型インスリン）、GFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満を示す腎機能疾患（なし／あり）。

試験デザインにより、重度の腎機能障害を有する被験者は常に「心血管系疾患の臨床的所見がある」層に層別された。以上の層別の結果、9 つの層に分けられた。

計画及び解析された被験者数：

無作為割り付け予定症例数として 3260 例が計画され、実際には 4346 例がスクリーニングされ、うち 3297 例が無作為割り付けされた。98.0%の被験者が試験を完了し、無作為割り付けされた被験者の 99.6%の生命状態を把握した。

被験者内訳 - 要約 - 無作為割り付けされたすべての被験者：

	Sema N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			4346
Screening failures			1049
Full analysis set (all randomised subjects)	1648(100.0%)	1649(100.0%)	3297(100.0%)
Safety analysis set (all exposed subjects)	1642 (99.6%)	1644 (99.7%)	3286 (99.7%)
Treatment completers [1]	1297 (78.7%)	1339 (81.2%)	2636 (80.0%)
Trial completers	1623 (98.5%)	1609 (97.6%)	3232 (98.0%)
Subjects who died during the trial	62 (3.8%)	60 (3.6%)	122 (3.7%)
Subjects who attended visit 26	1561 (94.7%)	1549 (93.9%)	3110 (94.3%)
Premature treatment discontinuers [2]	350 (21.2%)	310 (18.8%)	660 (20.0%)

Gastrointestinal tolerability	124	(7.5%)	18	(1.1%)	142	(4.3%)
Withdrawal of informed consent	2	(0.1%)	2	(0.1%)	4	(0.1%)
Adverse event other than related to gastrointestinal tolerability	92	(5.6%)	93	(5.6%)	185	(5.6%)
Introduction of disallowed medication	6	(0.4%)	16	(1.0%)	22	(0.7%)
Suspicion of placebo (without introduction of disallowed medication)	6	(0.4%)	25	(1.5%)	31	(0.9%)
Randomised in error	25	(1.5%)	22	(1.3%)	47	(1.4%)
Resistance to injections	2	(0.1%)	2	(0.1%)	4	(0.1%)
Trial fatigue	10	(0.6%)	26	(1.6%)	36	(1.1%)
Other	83	(5.0%)	106	(6.4%)	189	(5.7%)
Withdrawals in relation to or after treatment discontinuation [3]	7	(0.4%)	8	(0.5%)	15	(0.5%)
Last known vital status for subjects not completing the trial	25	(1.5%)	40	(2.4%)	65	(2.0%)
Subjects lost to follow-up [4]	18	(1.1%)	32	(1.9%)	50	(1.5%)
Alive	14	(0.8%)	26	(1.6%)	40	(1.2%)
Dead	1	(0.1%)	2	(0.1%)	3	(0.1%)
Unknown	3	(0.2%)	4	(0.2%)	7	(0.2%)
Withdrawals	7	(0.4%)	8	(0.5%)	15	(0.5%)
Alive	3	(0.2%)	4	(0.2%)	7	(0.2%)
Dead	1	(0.1%)	1	(0.1%)	2	(0.1%)
Unknown	3	(0.2%)	3	(0.2%)	6	(0.2%)

Sema: semaglutide, N: Number of subjects, %: Percentages are based on randomised subjects, Visit 26: Follow-up visit.

[1]: Subjects, who were exposed, did not discontinue treatment prematurely, who did not withdraw from trial and who were not lost to follow-up before the last treatment visit. [2]: Subjects who are not exposed, but have given a reason for premature treatment discontinuation are also included. [3]: All cases were withdrawal of informed consent. [4]: Subjects who did not complete the trial and did not withdraw from trial.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

性別不問、2 型糖尿病患者、年齢 50 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の臨床的所見もしくは年齢 60 歳以上でスクリーニング時に心血管系疾患の潜在的所見があり、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上、下記のいずれかの治療歴がある被験者；糖尿治療薬による治療歴なし、経口糖尿病薬 1～2 剤での治療歴、Neutral Protamin Hagedorn（NPH）ヒトインスリン、持効型インスリンアナログ又は混合型インスリンの単独療法又はこれらのインスリンと経口糖尿病薬 1～2 剤との併用療法による治療歴。

主な除外基準：

1 型糖尿病患者。スクリーニング前 90 日以内にグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬（エキセナチド、リラグルチド等）又はプラムリンタイドの投与を受けた被験者。スクリーニング前 30 日以内にいずれかのジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬の投与を受けた被験者。スクリーニング前 90 日以内に Basal インスリン又は混合型インスリン以外のインスリンを投与した被験者（ただし、併発疾患のための短期間の投与を除く）。急性の糖尿病合併症（ケトアシドーシス等）を予防する目的で緊急な治療強化を要した急性血糖コントロール不全をスクリーニング前 90 日以内に発症した被験者。慢性膵炎又は急性膵炎（特発性膵炎）の既往歴を有する被験者。無作為割り付け前 90 日以内に急性冠動脈疾患又は脳血管疾患を発現した被験者。冠動脈、頸動脈又は末梢動脈再建術を受ける予定のある被験者。慢性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類クラス IV〕を有する被験者。本人又は家族が多発性内分泌腫瘍症候群 2 型（MEN 2）もしくは家族性甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者。非家族性甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者。スクリーニング時のカルシトニン濃度が 50 ng/L 以上の被験者。

主な中止・脱落基準：

被験者が妊娠した場合に同意書の撤回をもって被験者は試験への参加を中止することとした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド注射液（1.34 mg/mL）〔PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕を、食事時間に関係なく 1 日のいずれかの時点において 0.5 mg 又は 1.0 mg を大腿部、腹部又は上腕部のいずれかに週 1 回皮下投与した。ロット番号（有効期限）：BV40330（2014 年 3 月 26 日）、BV40398（2014 年 3 月 26 日）、BV40439（2014 年 7 月 4 日）、CV40054（2014 年 10 月 4 日）、CV40076（2014 年 10 月 4 日）、BV40434（2015 年 4 月 1 日）、BV40329（2015 年 6 月 26 日）、CV40317（2015 年 10 月 10 日）、CV40344（2015 年 10 月 10 日）、DV40225（2017 年 5 月 7 日）。

投与期間：

104 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
セマグルチドプラセボは、PDS290 ペン型注入器（1.5 mL）と一体化したプレフィルド製剤として供給され、セマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg と同量を皮下投与した。プラセボの組成は、有効成分が含まれていないことを除き、セマグルチド治験薬の組成と同じであった。プラセボのロット番号（有効期限）：
BV40314（2014 年 3 月 23 日）、BV40320（2014 年 3 月 23 日）、BV40377（2014 年 3 月 23 日）、CV40023（2015 年 4 月 1 日）、CV40075（2014 年 10 月 1 日）、CV40023（2015 年 4 月 1 日）、BV40438（2015 年 4 月 1 日）、CV40139（2015 年 7 月 29 日）、DV40039（2016 年 2 月 13 日）、DV40231（2017 年 5 月 5 日）。

評価基準：事象発現までの時間に関する分析
以下の項目が評価対象となった：心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈及び末梢血行再建、入院を要する不安定狭心症、心不全による入院、すべての死亡、細小血管イベント（腎症及び糖尿病網膜症）。

評価基準：有効性
以下の有効性の項目が評価対象となった：HbA1c、体重、空腹時血糖値、収縮期及び拡張期血圧、脂質プロファイル〔総コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール、トリグリセリド及び遊離脂肪酸〕、追加の血糖降下薬を要する被験者の割合、患者報告アウトカム（PRO）：質問票（SF-36v2™）スコア。

評価基準：安全性
以下の安全性の項目が評価対象となった：治験薬投与下で発現した有害事象〔Treatment Emergent Adverse Event（以下、有害事象とする）、外部の独立した判定委員会により判定される、事前に規定された MESI を含む〕、低血糖、脈拍数及び安全性に関する臨床検査項目。

統計手法：
被験者数は、各投与群の主要イベント発現率を年間 1.98%、脱落率を 10.0%以下、平均観察期間を 2.1 年、真のハザード比を 1.0 と仮定して算出した。これらの仮定に基づくと、122 例の主要アウトカムを発現した被験者を得るために計 3260 例の無作為割り付け例数が必要とされた。この場合、ハザード比が 1.8 超であることを棄却するための検出力は 90%であった。

解析対象集団

ICH-E9 ガイドラインに基づき、以下の解析対象集団が治験実施計画書で定義され、盲検解除前に統計解析計画書に明記された：

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：すべての無作為割り付けされた被験者が含まれた。FASの統計的な評価はintention-to-treat（ITT）の原則に従い、FASに含まれた被験者は「as randomised（無作為割り付けされたとおりの）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者が含まれた。SASに含まれた被験者は、治療期間の大部分において使用した治療薬に基づいた評価に寄与する。このことは、「as treated（治療されたとおりの）」の評価に寄与したことを意味する。

観察期間

本試験では以下の 2 つの観察期間を定義した：

In-trial 観察期間：被験者が試験参加者とみなされ、データが系統的に収集される観察期間であり、無作為割り付けの日から試験終了日までの期間とする。試験終了日とは、試験完了例においては計画された試験終了来院日又は死亡日のいずれか早い日であり、脱落例及び追跡不能例においては治験実施施設と最後のコンタクトを直接とった日として定義した。

On-treatment 観察期間：In-trial 期間の一部であり、被験者が治験薬に曝露されていると考えられる観察期間であり、治験薬の初回投与から各被験者の治療終了までの期間。治療終了とは、最終投与日の 5 週間後に予定される治療終了時事後調査来院日、最終投与日の 42 日後*、もしくは被験者の in-trial 期間の最終日のいずれか早い日として定義した〔*有効性エンドポイント及び安全性エンドポイント（心電図、判定された事象、有害事象、低血糖を除く）については、対象とする期間として、投与終了後 42 日間ではなく 7 日間が設定された〕。

主要解析

- プライマリーエンドポイントは、無作為割り付けから、最初のMACE（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中と定義された）を発現するまでの時間であった。

主要解析は in-trial 観察期間を用いた FAS に基づいて行った。プライマリーエンドポイントは、治療（セマグルチド、プラセボ）を固定効果として、層別 Cox 比例ハザードモデルで解析した。このモデルでは、無

作為割り付け時に用いられた 3 種類の層別因子によるすべての組み合わせ（計 9 層）で層別した。事象の発現がなかった被験者は in-trial 観察期間の終了時点で打ち切りとした。この解析は検証的解析と位置付けられた。

事前に規定したプライマリーエンドポイントの感度分析は、被験者集団の選択と曝露に対する打ち切りの規定を変更して行った。プライマリーエンドポイントの探索的解析は、in-trial 観察期間を用いた FAS に基づき、被験者背景及びベースライン時の疾患パラメータによるサブグループに基づいて行われた。各サブグループ解析では、プライマリーエンドポイントは、治療（セマグルチド、プラセボ）とサブグループの間の交互作用を固定効果として含めた非層別 Cox 比例ハザードモデルで解析した。

セカンダリーエンドポイントの解析

主要目的を検討する補足的セカンダリーエンドポイント：事象発現までの時間

以下の事象発現までの時間に関するセカンダリーエンドポイントを、主要目的を検討する補足的エンドポイントとした。

- 無作為割り付けから、最初の広義の複合的心血管アウトカムの発現までの時間。広義の心血管アウトカムはMACE、冠動脈及び末梢血行再建、入院を要する不安定狭心症、もしくは心不全による入院と定義した。
- 無作為割り付けから、広義の複合的心血管アウトカムのうち各疾患の発現までの時間。
- 無作為割り付けから、すべての死亡、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の最初の発現までの時間。

末梢血行再建を除く以上のすべてのアウトカムはイベント判定委員会により確認された事象であった。末梢血行再建に関する基本語一覧は事後的に特定されたものであった。以上の事象における発現までの時間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手法で解析した。

副次的目的を検討する有効性に関する検証的エンドポイント

以下の有効性に関するセカンダリーエンドポイントは検証的エンドポイントと位置付けられた。

- ベースラインから投与後104週までの体重の変化量（kg）
- ベースライン時に混合型インスリンを使用していた被験者のベースラインから投与後30週までのHbA1cの変化量
- ベースライン時にSU単独療法を受けていた被験者のベースラインから投与後30週までのHbA1cの変化量

これらの 3 つのエンドポイントにおいて、2 種類の仮説を検定した。

- セマグルチド1.0 mgのプラセボに対する優越性
- セマグルチド0.5 mgのプラセボに対する優越性

HbA1c 及び体重の変化量について、治療間差の推定値の両側 95%信頼区間の上限が、HbA1c 及び体重でそれぞれ 0%及び 0 kg を下回る場合に優越性が検証されることとした。これらの解析は in-trial 観察期間を用いた FAS に基づいて行った。エンドポイントは繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて解析した。解析では、予定来院時に得られたすべてのベースライン後の測定値を目的変数、治療（セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg 及びプラセボの 3 種類）及び層別因子（9 層）を固定効果、ならびにベースライン値を共変量として含み、すべての変数について来院内で入れ子にした。HbA1c の解析モデルでは、治療とサブグループ（SU 単独療法に関するサブグループ解析では 2 種類、インスリンに関するサブグループ解析では 3 種類）の間の交互作用を含めた。同一被験者内の測定値において無構造共分散行列を仮定した。有効性に関する検証的解析の安定性を評価するために様々な感度分析を行った。

副次的目的を検討する補足的セカンダリーエンドポイント：

有効性エンドポイント（連続変数）は以下のとおり。

- 以下の項目における、ベースラインから投与期間中の最終測定までの変化量
  - 体重
  - HbA1c及び空腹時血糖値
  - 脂質プロファイル（総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド及び遊離脂肪酸）
  - 収縮期及び拡張期血圧
- SF-36v2™の患者報告アウトカム（PRO）スコアのベースラインから投与期間中の最終測定までの変化量

有効性に関する一連のエンドポイントは、in-trial 観察期間を用いた FAS に基づき、MMRM 法で解析された。解析モデルは、治療（セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、プラセボ 0.5 mg 及びプラセボ 1.0

mg の 4 群）及び層別因子（9 層）を固定効果、該当するベースライン値を共変量として含め、すべての変数について来院内で入れ子にした。同一被験者内の測定値において無構造共分散行列を仮定した。感度分析として、in-trial 及び on-treatment の両期間における最終測定値の共分散分析モデルを用いた。

有効性エンドポイント（分類変数）：

- 追加の血糖降下薬の必要性（はい／いいえ）

このエンドポイントは、治療（セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、プラセボ 0.5 mg 及びプラセボ 1.0 mg の 4 種類）及び層別因子（9 層）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含め、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。この解析は in-trial 観察期間を用いた FAS に基づいて行った。

安全性に関するエンドポイント：事象発現までの時間（細小血管イベント）

- 無作為割り付けから、最初の糖尿病網膜症の発現までの時間。糖尿病網膜症の定義は、網膜光凝固又は硝子体内注射を要する状態、硝子体出血、糖尿病を原因とする失明〔視力が良い方の眼を最も矯正した状態にてスネレン視力表20/200（6/60）以下又は視野20度以下と定義〕と定めた。
- 無作為割り付けから、最初の腎症の新規発現又は悪化までの時間。腎症の定義は、持続的な微量アルブミン尿（300 mg/g超）の新規発現、血清クレアチニン値が継続して倍増し、かつMDRDで計算したクレアチニンクリアランスが45 mL/min/1.73m^{2}以下、継続的な腎代替療法を要する場合（急性の改善可能な原因を有する場合を除く）、又は腎疾患による死亡と定めた。

これらの事象の発現までの時間に関するエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同じ手法で解析した。

最初の糖尿病網膜症の発現までの時間に関して、被験者背景及びベースライン時の疾患のパラメータによるサブグループで、in-trial 観察期間を用いた FAS に基づき、事後的な探索的解析を行った。プライマリーエンドポイントのサブグループ解析に適用したものと同様の統計モデルを適用した。

さらに、糖尿病網膜症の最初の発現までの時間に対する血糖値の急激な変化の影響に関する事後的な媒介分析（mediator analysis）を行った。この分析では非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。モデルには、治療（セマグルチド、プラセボ）を固定効果、投与後 16 週の HbA1c の変化量（%）を共変量として含め、さらに HbA1c の低下の予測因子であり、糖尿病網膜症のリスクの予測因子と考えられる因子を含めた。その因子とは、ベースラインの HbA1c、ベースライン時の網膜症既往歴（はい／いいえ／不明）、及びベースライン時の糖尿病罹患期間であった。投与後 16 週の HbA1c の変化量が、血糖値の急激な変化を代表する媒介（mediator）として選択された。

その他の安全性に関するセカンダリーエンドポイント：

安全性に関するエンドポイントは、全般的に、in-trial 期間のデータを用いた FAS 及び on-treatment 期間のデータを用いた SAS に基づいて要約した。

ノボ ノルディスク社の Global Safety が事前に定義した基本語から構成される MedDRA 分類について、MedDRA Ver.18.0 に基づき評価した。低血糖は、ノボ ノルディスク社及び ADA の低血糖分類に従って分類した。脈拍、アミラーゼ、リパーゼ及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）は、ベースライン値を共変量として、有効性に関する一連のエンドポイントの解析と同様の MMRM 法で個別に解析した。すべての臨床検査値は記述統計量で要約して評価した。抗セマグルチド抗体は in-trial 観察期間を用いた FAS に基づき、治療ごとに記述的に要約した。

イベント判定委員会が確認した新生物の発現までの時間：

新生物の最初の発現までの時間の評価のために、プライマリーエンドポイントの解析で用いたモデルと同様の Cox 比例ハザードモデル（事後的）を用いた。すべての新生物、悪性度ごとの新生物及び発現臓器ごとの悪性新生物に対して個別に解析した。

被験者背景：

4 つの投与群（セマグルチド 0.5 mg、セマグルチド 1.0 mg、プラセボ 0.5 mg、プラセボ 1.0 mg）に割り付けられた被験者は、被験者背景及びベースライン時の特性に関してよく一致しており、セマグルチド及びプラセボについて以下のとおりであった。

被験者背景及びベースライン時特性（カテゴリー変数）– 要約 – FAS

	Sema N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	1648	1649	3297
Sex			
Female	635 (38.5)	660 (40.0)	1295 (39.3)
Male	1013 (61.5)	989 (60.0)	2002 (60.7)
Race			

White	1384 (84.0)	1352 (82.0)	2736 (83.0)
Black or African American	108 (6.6)	113 (6.9)	221 (6.7)
Asian	121 (7.3)	152 (9.2)	273 (8.3)
American Indian or Alaska Native	3 (0.2)	7 (0.4)	10 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
Other	29 (1.8)	25 (1.5)	54 (1.6)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	256 (15.5)	254 (15.4)	510 (15.5)
Not Hispanic or Latino	1392 (84.5)	1395 (84.6)	2787 (84.5)
Smoker status			
Current smoker	204 (12.4)	202 (12.2)	406 (12.3)
Never smoked	754 (45.8)	739 (44.8)	1493 (45.3)
Previous smoker	690 (41.9)	707 (42.9)	1397 (42.4)
Unknown		1 (0.1)	1 (0.0)
Renal impairment			
Normal	493 (29.9)	497 (30.1)	990 (30.0)
Mild	686 (41.6)	682 (41.4)	1368 (41.5)
Moderate	423 (25.7)	409 (24.8)	832 (25.2)
Severe	41 (2.5)	54 (3.3)	95 (2.9)
End stage	5 (0.3)	7 (0.4)	12 (0.4)
Insulin treatment			
None	692 (42.0)	692 (42.0)	1384 (42.0)
Basal insulin	515 (31.3)	531 (32.2)	1046 (31.7)
Premix insulin	441 (26.8)	426 (25.8)	867 (26.3)
SU monotherapy			
No	1589 (96.4)	1585 (96.1)	3174 (96.3)
Yes	59 (3.6)	64 (3.9)	123 (3.7)
Clinical evidence of CV disease			
No	295 (17.9)	267 (16.2)	562 (17.0)
Yes	1353 (82.1)	1382 (83.8)	2735 (83.0)

Sema: semaglutide, N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, MDRD: Modification of diet in renal disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate. Baseline information is defined as the measurement at the latest assessment before dosing. The renal function categories are based on the MDRD eGFR.

被験者背景及びベースライン時特性（連続型変数）– 要約 – FAS

	Sema		Placebo		Total	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)
Age (years)	64.7	(7.2)	64.6	(7.5)	64.6	(7.4)
Body weight (kg)	92.33	(20.66)	91.86	(20.55)	92.09	(20.60)
Height (m)	1.675	(0.100)	1.671	(0.101)	1.673	(0.101)
Body mass index (kg/m2)	32.80	(6.23)	32.80	(6.16)	32.80	(6.20)
Waist circumference (cm)	110.1	(14.67)	110.3	(14.86)	110.2	(14.76)
HbA1c (%)	8.70	(1.45)	8.70	(1.47)	8.70	(1.46)
HbA1c (mmol/mol)	71.59	(15.90)	71.55	(16.11)	71.57	(16.01)
Fasting plasma glucose (mmol/L)	10.22	(3.72)	10.28	(3.65)	10.25	(3.68)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	184.1	(67.06)	185.2	(65.68)	184.7	(66.37)
Duration of diabetes (years)	14.17	(8.20)	13.60	(8.02)	13.89	(8.11)
Diastolic BP (mmHg)	76.99	(10.00)	77.10	(10.04)	77.05	(10.02)
Systolic BP (mmHg)	136.0	(17.47)	135.3	(16.82)	135.6	(17.15)
Pulse rate (beats/min)	72.11	(11.05)	71.98	(10.77)	72.05	(10.91)
LDL-cholesterol, calculated (mmol/L)	2.32	(0.95)	2.33	(0.99)	2.33	(0.97)
LDL-cholesterol, calculated (mg/dL)	89.67	(36.84)	90.08	(38.13)	89.87	(37.49)
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.18	(0.33)	1.17	(0.33)	1.17	(0.33)
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.45	(12.72)	45.21	(12.61)	45.33	(12.66)
MDRD GFR 'estimated' (mL/min/1.73 m2)	75.88	(25.88)	76.39	(27.19)	76.13	(26.54)

Sema: semaglutide, SD: Standard deviation, MDRD: Modification of diet in renal disease, GFR: glomerular filtration rate. The baseline value is defined as the latest pre-dosing value. Body mass index is calculated based on baseline measurement of body weight and height.

事象発現までの時間に関する解析の結果：

MACE：

- イベント判定委員会により、セマグルチド投与後で1648例108件（6.6%）、プラセボ投与後で1649例146件（8.9%）のMACEが確認された。最初に発現したMACEの総件数（計254件）は、当初の計画数の2倍以上であった。
- プライマリーエンドポイントである、イベント判定委員会により確認されたMACEを最初に発現するまでの時間について、セマグルチドのプラセボに対する非劣性（主要仮説）は検証された（95%信頼区間の上限は1.8未満、P<0.0001）。セマグルチドの投与を受けた被験者は、プラセボの投与を受けた被験者と比較して、MACEアウトカム（プライマリーエンドポイント）のリスクが有意に低かった。ハザ

ード比は0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）（p=0.0167）であり、これはリスクが26%低下したことを示している。セマグルチドの各用量群（0.5 mg及び1.0 mg）においても同様のリスク低下が認められた。

- MACEの各疾患については、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中のハザード比の結果はそれぞれ0.74（95%信頼区間：0.51; 1.08）及び0.61（95%信頼区間：0.38; 0.99）、p=0.1194及びp=0.0438であった。この結果はMACEに対するセマグルチドの全般的に有益な治療効果を示した。心血管死の発現については、セマグルチド及びプラセボで同様であった〔ハザード比0.98（95%信頼区間0.65; 1.48）、（p=0.9181）〕。
- すべての感度分析から主要解析の結果は裏付けられた。
- MACEに対する効果について、いずれの部分集団においても違いは認められなかった。

その他の複合的な心血管エンドポイント：

- すべての死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中で構成される、複合的な心血管エンドポイントについて、セマグルチドはプラセボと比較して発現リスクを23%低下させ、その違いは有意であった〔ハザード比0.77（95%信頼区間：0.61; 0.97）〕。
- MACE、血行再建、入院を要する不安定狭心症及び心不全による入院で構成される、広義の複合的心血管エンドポイントについて、セマグルチドはプラセボと比較して発現リスクを26%低下させ、その違いは有意であった〔ハザード比0.74（95%信頼区間：0.62; 0.89）〕。

心血管エンドポイントの各疾患：

- 複合的心血管エンドポイントの各疾患におけるハザード比（推定値）とその95%信頼区間は以下のとおり；心血管死：0.98（95%信頼区間：0.65; 1.48）、非致死性心筋梗塞：0.74（95%信頼区間：0.51; 1.08）、非致死性脳卒中：0.61（95%信頼区間：0.38; 0.99）、すべての死亡：1.05（95%信頼区間：0.74; 1.50）、血行再建：0.65（95%信頼区間：0.50; 0.86）、入院を要する不安定狭心症：0.82（95%信頼区間：0.47; 1.44）、心不全による入院：1.11（95%信頼区間：0.77; 1.61）

細小血管エンドポイント：

- イベント判定委員会で確認された糖尿病網膜症について、プラセボ（1.8 %）と比較してセマグルチド（3.0%）でリスクが有意に増加した〔ハザード比：1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78）〕。治療間差は試験の初期から認められ、試験期間中継続してみられた。糖尿病網膜症の既往歴を有さない被験者ではリスクの増加はみられなかった。イベント判定委員会で確認された糖尿病網膜症を試験期間中に発現した被験者の大部分は、糖尿病網膜症の既往歴があり、ベースライン時での糖尿病罹患期間が長く、ベースラインのHbA1cが高く、インスリンを使用していた。糖尿病網膜症のリスク増加は、プラセボよりセマグルチドで初期にHbA1cがより急激に低下したことが影響していると考えられた。
- 腎症の新規発現又は悪化のリスクは、プラセボと比較してセマグルチドで有意に低かった〔ハザード比0.64（95%信頼区間：0.46; 0.88）〕。腎症の発現リスク低下は、主に「持続的顕性アルブミン尿の新規発現」によるものであった。
- 糖尿病網膜症あるいは腎症の新規発現又は悪化のいずれかの発現までの時間はセカンダリーエンドポイントであった。ハザード比（推定値）は0.86（95%信頼区間：0.66; 1.12）であった。

有効性の結果：

検証的セカンダリーエンドポイント - 投与後 104 週の体重の変化量

- ベースラインから投与後104週までの体重の減少量について、セマグルチド0.5 mg群及び1.0 mg群の、プラセボ併合群に対する優越性が示された。群差の推定値はセマグルチド0.5 mgで-2.95 kg（95%信頼区間：-3.47; -2.44）、セマグルチド1.0 mgで-4.27 kg（95%信頼区間：-4.78; -3.75）であった。ベースライン平均値が92.09 kgであった体重は、投与後104週には、プラセボ併合群（0.62 kg）と比較してセマグルチド0.5 mg群（3.57 kg）及び1.0 mg群（4.88 kg）で大きく減少した。
- 本解析結果の安定性は3つの感度分析により裏付けられた。感度分析から得られた群差の推定値は有意であり、主要解析結果と同程度であった。

検証的セカンダリーエンドポイント – 投与後 30 週の HbA1c の変化量

- サブグループ（ベースライン時の治療：SU単独療法又は混合型インスリン）におけるベースラインから投与後30週のHbA1cの低下量について、セマグルチド0.5 mg群及び1.0 mg群のプラセボ併合群に対する優越性が示された。
  - ベースライン時にSUによる単独療法を受けていた被験者：セマグルチド0.5 mg及び1.0 mgのプラセボ群と比較した群差の推定値は、それぞれ-1.74%（95%信頼区間：-2.28; -1.19）及び-1.64%（95%信頼区間：-2.16; -1.12）であった。
  - ベースライン時に混合型インスリンを使用していた被験者：セマグルチド0.5 mg及び1.0 mgのプラセボとの群差の推定値は、それぞれ-0.86%（95%信頼区間：-1.06; -0.66）及び-1.37%（95%信頼

区間：-1.57; -1.17）であった。
- それぞれのサブグループに対する結果（検証的セカンダリーエンドポイントの結果）の安定性は、5つの異なる感度分析により裏付けられた。感度分析から得られた群差の推定値は有意であり、主要解析結果と同程度であった。

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

投与後 104 週の HbA1c：
- 投与後104週におけるHbA1cは、プラセボ（0.5 mgで-0.44%、1.0 mgで-0.36%）と比較してセマグルチド（0.5 mgで-1.09%、1.0 mgで-1.41%）で大きく低下した。セマグルチド0.5 mg及び1.0 mgでは同用量のプラセボと比較して、HbA1cの有意な低下を示した。セマグルチド0.5 mg群及び1.0 mg群の、同用量のプラセボ各用量群との群差の推定値は、それぞれ-0.66%（95%信頼区間：-0.80; -0.52）及び-1.05%（95%信頼区間：-1.19; -0.91）であった。

追加の血糖降下薬の必要性：
- 投与後104週において、目標血糖値を達成するために試験期間中に追加の血糖降下薬を必要とした被験者の割合は、プラセボ（0.5 mgで42%、1.0 mgで39%）と比較してセマグルチド（0.5 mgで21%、1.0 mgで19%）で低かった。セマグルチド0.5 mg群及び1.0 mg群のプラセボ各用量群とのオッズ比の推定値は、それぞれ0.33（95%信頼区間：0.27; 0.42）及び0.35（95%信頼区間：0.27; 0.44）であった。
- サブグループ（混合型インスリン又はSU単独療法）における投与後30週時点の血糖降下薬の追加について、セマグルチド投与の効果は認められなかった。
  - ベースライン時に混合型インスリンを使用していた被験者で血糖降下薬を追加した割合は、3群いずれにおいても低く、プラセボ併合群（4.7%）と比較してセマグルチド0.5 mg群（6.3%）又は1.0 mg群（3.7%）の間に有意な差はみられなかった。
  - ベースライン時にSUによる単独療法を受けていた被験者で血糖降下薬を追加した割合は、プラセボ併合群（31.3%）と比較してセマグルチド0.5 mg群（3.6%）で有意に低く、セマグルチド1.0 mg群（12.9%）で低い傾向がみられた。

糖代謝：
- 空腹時血糖値は、ベースラインから投与後104週にかけてプラセボの各用量群と比較してセマグルチド0.5 mg群及び1.0 mg群で有意に低下した。プラセボとの群差の推定値はセマグルチド0.5 mg及び1.0 mgでそれぞれ-0.72 mmol/L（95%信頼区間：-1.06; -0.38）及び-1.22 mmol/L（95%信頼区間：-1.56; -0.88）〔-13.05 mg/dL（95%信頼区間：-19.17; -6.94）及び-22.03 mg/dL（95%信頼区間：-28.15; -15.91）〕であった。

脂質：
- 全般的に、変化量はわずかであったが、プラセボ1.0 mgと比較してセマグルチド1.0 mgで血中脂質が改善された。
  - 投与後104週における遊離脂肪酸、HDLコレステロール及びトリグリセリドの値は、プラセボ1.0 mgと比較してセマグルチド1.0 mgで有意な改善がみられた。比の推定値はそれぞれ0.92（95%信頼区間：0.88; 0.96）、1.04（95%信頼区間：1.02; 1.06）及び0.93（95%信頼区間：0.89; 0.97）であった。一方、総コレステロール及びLDLコレステロールについて有意差は認められなかった。
  - 投与後104週における総コレステロール及びLDLコレステロールの値は、プラセボ0.5 mgと比較してセマグルチド0.5 mgで有意な改善がみられた。比の推定値はそれぞれ0.97（95%信頼区間：0.95; 1.00）及び0.96（95%信頼区間：0.93; 0.99）であった。一方、遊離脂肪酸、HDLコレステロール及びトリグリセリドについて有意差は認められなかった。

血圧：
- 投与後104週における収縮期血圧は、プラセボ1.0 mgと比較してセマグルチド1.0 mgで有意な低下を示した。群差の推定値は-2.59 mmHg（95%信頼区間：-4.09; -1.08）であった。一方、セマグルチド0.5 mgとプラセボ0.5 mgの間に有意な差は認められなかった。
- 拡張期血圧の変化量についてプラセボとセマグルチドの間で有意差は認められなかった。

PRO：
- SF-36v2™の精神的側面及び身体的側面のQOLサマリースコアについて、プラセボ1.0 mgと比較してセマグルチド1.0 mgで有意な改善がみられた。一方、セマグルチド0.5 mgとプラセボ0.5 mgの間に有意な差は認められなかった。

安全性の結果：

104 週間の投与期間中、セマグルチドは概ね安全で忍容性も良好であり、概してその安全性と忍容性は他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

全体的な有害事象プロファイル

- 試験期間中（無作為割り付けからデータベースロックまで）に計132例が死亡した。このうち122例（3.7%）はイベント判定委員会により定められた2年間のin-trial期間中に死亡し、残りの10例（セマグルチドで5例、プラセボで5例）はin-trial期間終了後からデータベースロックまでの間に死亡した。in-trial期間中に死亡した122例のうち90例は心血管死（心血管死と確認された死亡及び原因が特定できない死亡を含む）と分類された。単位時間あたりの死亡件数はセマグルチド0.5 mg群、1.0 mg群及びプラセボ群でそれぞれ1.2、1.4及び1.4件／100人･年であった。in-trial期間の死亡のうち残りの32例は非心血管死と判定され、単位時間あたりの死亡件数はセマグルチド0.5 mg群、1.0 mg群及びプラセボ群でそれぞれ0.5、0.5及び0.4件／100人･年であった。転帰「死亡」の有害事象の種類は、セマグルチドとプラセボで同様であった。
- 有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドとプラセボで同様であった（セマグルチド0.5 mgで88.9%、セマグルチド1.0 mgで88.2%及びプラセボで88.4%）。一方、単位時間あたりの発現件数は、プラセボ（313.2件／100人・年）と比較してセマグルチド（0.5 mgで334.7件／100人・年、1.0 mgで350.2件／100人・年）で多かった。この差は主にプラセボと比較してセマグルチドで胃腸障害の有害事象の報告件数が多かったことに起因していた。
- 有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、有害事象を発現した被験者の大部分は試験終了時には回復又は軽快した。
- 最も高頻度で報告された有害事象は、セマグルチド投与後では器官別大分類の胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢）であった一方、プラセボ投与後では器官別大分類の感染症及び寄生虫症に分類される有害事象であった。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボと比較してセマグルチドで低かった（セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及びプラセボでそれぞれ32.1%、29.3%及び34.9%）。重篤な胃腸障害を発現した被験者の割合のみが、プラセボと比較してセマグルチドで高かった。報告された重篤な有害事象について、投与群及び基本語を通じてこのほかに一定の傾向はみられなかった。心血管アウトカムを評価する本試験に登録した被験者集団から予想されたとおり、いずれの投与群でも器官別大分類のうち心臓障害に分類される重篤な有害事象が最も高頻度に報告された。
- 投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ（6.7%）と比較してセマグルチド（0.5 mgで11.5%、1.0 mgで14.5%）で高かった。この差は主に最初の20週間に発現した胃腸障害の有害事象によるものであった。投与後30～35週における、投与の中止に至った有害事象の発現頻度は、すべての投与群で同様であった。
- セマグルチド1.0 mgで胃腸障害の有害事象の発現件数は増加したものの、全体的な有害事象プロファイルに違いはみられなかった。

低血糖

- いずれの投与群でも、約20%の被験者が1件以上の重大な又は血糖値確定症候性低血糖を発現した。
- 重大な又は血糖値確定症候性低血糖（夜間低血糖を含む）の発現件数及び発現した被験者数について、セマグルチドとプラセボの間に統計的な有意差はみられなかった。
- 重大な低血糖の報告はわずか（計68件）であり、その分布は各投与群で均等にみられた。発現したすべての被験者は重大な低血糖から回復した。
- 概して、いずれの投与群でも、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の大部分において、発現時の背景治療はSU及び／又はインスリンであった。

注目すべき安全性領域

胃腸障害の有害事象

- 胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、プラセボと比較してセマグルチド0.5 mg及び1.0 mgで多かった（セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及びプラセボでそれぞれ81.2、94.9及び40.5件／100人・年）。最も高頻度（被験者の5%以上）で報告された有害事象は、悪心、下痢、嘔吐、便秘、消化不良、上腹部痛及び腹痛であった。これらの大部分は非重篤であり、軽度又は中等度であった。
- 有害事象の大部分が投与後の最初の3～4ヵ月の間に発現し、胃腸障害の有害事象（悪心、下痢及び嘔吐）の平均発現期間は3群（セマグルチド0.5 mg群、セマグルチド1.0 mg群及びプラセボ群）いずれにおいても2～7日間であった。

心血管系事象

- イベント判定委員会により確認されたすべての心血管イベント及びMedDRA検索で特定されたすべての心血管系事象に関する結果は、（イベント判定委員会により確認された）心血管イベントの初回発現までの時間に関する解析に基づく結論を裏付けた。

- ベースラインから投与終了時までの脈拍数は、プラセボと比較してセマグルチド0.5 mg及び1.0 mgで有意に増加した。プラセボとの群差の推定値はセマグルチド0.5 mg及び1.0 mgでそれぞれ2.75拍／分（95%信頼区間：1.75; 3.75）及び3.20拍／分（95%信頼区間：2.20; 4.21）であった。

膵炎

- イベント判定委員会により確認された膵炎の件数は、セマグルチドとプラセボの間で同様であった（セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及びプラセボでそれぞれ5件、3件及び10件であった）。
- 投与終了時（104週）におけるリパーゼ及びアミラーゼのベースラインに対する比の推定値は、プラセボと比較してセマグルチドの両用量で有意に高かった〔リパーゼ及びアミラーゼについてそれぞれセマグルチド0.5 mgで1.26（95%信頼区間：1.20; 1.32）及び1.11（95%信頼区間：1.08; 1.14）、セマグルチド1.0 mgで1.32（95%信頼区間：1.26; 1.39）及び1.17（95%信頼区間：1.13; 1.20）であった〕。これらの所見の臨床的な意味は現時点では不明である。
- リパーゼ及び／又はアミラーゼが基準範囲上限の3倍超であったごく少数の被験者がイベント判定委員会により確認された膵炎を発現した。膵炎の確定診断と裏付けとなるリパーゼ及び／又はアミラーゼの上昇との関連はよく知られているが、今回のこの結果からセマグルチド投与後にみられた膵酵素の増加が膵炎の発症につながることは裏付けられなかった。

肝胆道系障害

- 胆嚢に関連する有害事象（セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及びプラセボでそれぞれ3.5%、3.2%及び3.4%）及び重篤な有害事象（セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及びプラセボでそれぞれ1.3%、0.5%及び1.2%）を発現した被験者の割合は、投与群間で同様であった。セマグルチドで最も高頻度で報告された胆嚢に関連する有害事象は胆石症であった。そのうちの数件は重篤又は重度であり、そのような事象を発現した被験者の割合はセマグルチドとプラセボの間で同様であった。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限の3倍超又は5倍超であった被験者数は、セマグルチド（0.5 mg及び1.0 mg）及びプラセボで同様に低かった。また、6例の被験者でALTとASTの基準範囲上限の3倍超及び総ビリルビンの基準範囲上限2倍超の併発（セマグルチド0.5 mg、1.0 mg及びプラセボでそれぞれ1例、2例及び3例）がみられた。これらのいずれの被験者においても肝臓関連パラメータの変化について説明できる妥当な理由があり、FDAのガイダンスによるとこれらの変化は薬剤が誘発した肝臓損傷に当てはまらなかった。

新生物

- イベント判定委員会により確認された新生物（全般）を発現した被験者は、セマグルチドで9.4%及びプラセボで8.4%であった。イベント判定委員会により確認された良性新生物を発現した被験者の割合は、セマグルチドで5.7%及びプラセボで4.2%であり、悪性新生物を発現した被験者の割合は、セマグルチドで4.0%及びプラセボで4.2%であった。事後解析の結果、イベント判定委員会により確認された新生物について、投与群を通じてセマグルチドとプラセボの間に明らかな差が認められなかった。
- イベント判定委員会により確認された新生物を発現した被験者数は、セマグルチド0.5 mg及びプラセボと比較してセマグルチド1.0 mgでわずかに多かった。この所見は、MedDRA検索で特定された新生物でも一致している。
- セマグルチド1.0 mgで良性新生物を発現した被験者の割合が高く、単位時間あたりの発現件数が多かったことは、主に直腸及び皮膚における新生物の発現に起因していた。
- 最も高頻度で報告された悪性新生物は、皮膚、男性生殖器、肺／気管支及び直腸に関する事象であった。イベント判定委員会に確認された悪性新生物は全般的に複数の臓器／組織部位にわたってみられ、特定の臓器に多くみられるという傾向はなかった。
- 本試験でC細胞に関する新生物は報告されなかった。
- カルシトニン値について、投与期間を通じて投与群内又は投与群間で臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 甲状腺、膵臓及び直腸に関する悪性新生物を発現した被験者の割合ならびに単位時間あたりの発現件数はセマグルチドとプラセボの間で同様であった。
- 件数が少ないため解釈には注意が必要であるが、セマグルチド1.0 mgで悪性新生物を発現した被験者の割合は比較的高く、それは主に皮膚の新生物によるものであった。
- 事後解析の結果、イベント判定委員会により確認された悪性新生物について、いずれの種類の事象においても投与群間で明らかな差は認められなかった。

腎障害

- 急性腎不全（広域のMedDRA検索による）の有害事象及び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0.5 mg（8.0%及び2.1%）とプラセボ（7.7%及び2.1%）の間で同様であった。これらの2群

と比較してセマグルチド1.0 mg（4.9%及び1.1%）では発現頻度が低かった。最も高頻度で報告された重篤な有害事象は急性腎不全であったが、重篤な急性腎不全もセマグルチド0.5 mg及びプラセボと比較してセマグルチド1.0 mgで少なかった。

- 特にベースライン時に腎機能が正常であった被験者又は腎機能障害が軽度であった被験者では、セマグルチド投与によって推算糸球体濾過量（eGFR）値が初期に低下した。プラセボ投与後のeGFR値は、セマグルチドと比較して試験期間中より一定で、より高い割合で低下した。投与後104週におけるeGFR値は投与群間で有意な違いはみられなかった。

抗セマグルチド抗体

- 抗セマグルチド抗体の産生は低かった。ベースライン後のいずれかの時点の採血で、30例（1.9%）が抗セマグルチド抗体陽性であった。その内訳は、セマグルチド0.5 mg群で11例（1.4%）及びセマグルチド1.0 mg群で19例（2.3%）であった。抗セマグルチド抗体を有していた被験者のうち、19例（63.3%）が内因性GLP-1に対する交叉反応を有していた。抗セマグルチド抗体陽性の被験者における抗セマグルチド抗体価は低かった。個々の抗価の範囲は最大で12.97%（全放射能に対する結合放射能の割合）であった。事後調査来院では、4例（0.3%）が抗セマグルチド抗体陽性であったが、セマグルチドに対する中和作用をもつ抗セマグルチド抗体又は内因性GLP-1に対する中和作用を有する抗セマグルチド抗体はみられなかった。抗セマグルチド抗体陽性であった被験者のHbA1cの経時的変化から、抗セマグルチド抗体はセマグルチドの効果に影響を及ぼさないと考えられた。

全体の結論：

本試験では、被験者の 99.6%の生存状態が確認され、MACE におけるセマグルチドのプラセボに対する非劣性を示す（リスクが 80%増加することを否定したことに基づく）という主要目的が達成された。

- セマグルチドはプラセボと比較してMACEの発現リスクを26%低下させ、その違いは有意であった。
  - MACE発現リスクの低下は非致死性脳卒中及び非致死性心筋梗塞のリスク低下に起因していた。
- 本試験では、投与後2年においてプラセボと比較してセマグルチドで血糖コントロールの有意な改善が認められ、体重の低下について優越性が認められた。
  - サブグループ（ベースライン時の治療：SU単独療法又は混合型インスリン）におけるベースラインから30週のHbA1cの低下量について、セマグルチド0.5 mg及び1.0 mgのプラセボに対する優越性が示された。
  - 目標血糖値を達成するために追加の血糖降下薬を必要とした被験者数は、プラセボと比較してセマグルチドで有意に少なかった。
- 細小血管合併症の観点では、試験期間中にイベント判定委員会により確認された糖尿病網膜症のリスクは、プラセボと比較してセマグルチドで増加した。治療間差は試験中の初期から認められ、その後試験期間中継続してみられた。糖尿病網膜症の既往歴を有さない被験者では、リスクの増加はみられなかった。試験期間中にイベント判定委員会により確認された糖尿病網膜症を発現した被験者の大部分は、糖尿病網膜症の既往歴を有しており、ベースライン時での糖尿病罹患期間が長く、ベースラインのHbA1cが高く、インスリンを使用していた。糖尿病網膜症のリスク増加は、プラセボよりセマグルチドで多くみられたように初期にHbA1cがより急激に低下したことが影響していると考えられる。対照的に、セマグルチド投与によって腎症の発現リスクは有意に低下した。
- セマグルチドの忍容性は全般的に良好であった。糖尿病網膜症のリスク増加がみられたことを除き、セマグルチドの全般的な安全性プロファイルは他のGLP-1受容体作動薬における既知のクラス効果と一致していた。また、心血管系疾患発症リスクが高い被験者集団に対して、標準治療にセマグルチド投与を追加することにより、プラセボと比較してMACE発現リスクを低下させるという注目すべき特徴を有していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013）、GCP に関する ICH ガイドライン（1996）、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。

2.7.6.16 NN9931-4296

2.7.6.16.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤：
皮下注射用セマグルチド 1.0 mg/mL、3 mL、ノボペン®4

有効成分：
セマグルチド、NNC0113-0217

試験 ID：NN9931-4296

clinicaltrials.gov identifier: NCT02970942 Paediatric status: EMEA-001441	UTN – UTN: U1111-1179-7464 IND number – 128,216 EudraCT number – 2016-000685-39 Japanese registration number – 25-1634

治験の標題：
非アルコール性脂肪肝炎患者を対象とした 3 用量のセマグルチド 1 日 1 回皮下投与のプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討

治験責任医師名：
以下の治験責任医師が治験総括報告書の内容を確認し、署名する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に任命された。

- [redacted]
- [redacted]

治験実施施設：
本試験は以下の 16 ヵ国で実施された（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）：
オーストラリア（4/3）、オーストリア（3/3）、ベルギー（4/4）、ブルガリア（2/2）、カナダ（9/7）、デンマーク（2/2）、フィンランド（1/1）、フランス（8/6）、ギリシャ（5/5）、日本（13/12）、オランダ（7/5）、ロシア連邦（25/17）、スペイン（6/5）、スウェーデン（3/2）、英国（15/11）、米国（36/29）

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、本試験の主要な結果に関する公表文献は以下の 2 報であった。

- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2020 (online ahead of print)
- Harrison SA, Calanna S, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. Semaglutide for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Trial design and comparison of non-invasive biomarkers. Contemp Clin Trials. 2020;97:106174.

治験期間： 開始日：2016 年 11 月 30 日 終了日（主要）：2020 年 2 月 13 日 終了日（国際）：2020 年 3 月 19 日	**開発のフェーズ**： 第 2 相

Cut-off date：
臨床データベースの最終データベースロック日は 2020 年 5 月 29 日、初回データベースロック日は 2020 年 4 月 3 日であった。安全性データベースのデータ cut-off date は 2020 年 4 月 5 日であった。

報告書作成日：
2021 年 3 月 8 日

本試験の科学的背景及び根拠：
この第2相試験は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象としたセマグルチド（皮下投与）の開発プログラムの一部として実施され、3用量のセマグルチド（皮下投与）の有効性及び安全性を検討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：

- 病理所見に基づくNASHの消失を指標としてセマグルチド1日1回皮下投与の効果をプラセボ投与と比較する。

副次的目的：

有効性

- 病理所見に基づくNASHの消失を指標とした3つの用量（0.1 mg/日、0.2 mg/日及び0.4 mg/日）のセマグルチド1日1回皮下投与の用量反応関係を検討する。
- 肝臓関連の病理所見パラメータ及びNASHに関連するバイオマーカーを指標としてセマグルチド1日1回皮下投与の効果をプラセボ投与と比較する。
- NASH患者における以下の項目に関するセマグルチド1日1回皮下投与の効果をプラセボ投与と比較する：
  - 体重関連のパラメータ
  - 糖代謝関連パラメータ
  - 心血管系リスクファクター
  - 患者報告アウトカム

安全性

NASH患者における3つの用量のセマグルチド1日1回皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、NASH患者を対象として、0.1 mg、0.2 mg及び0.4 mgのセマグルチド1日1回（OD）皮下投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する72週間の国際共同、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、6群、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験であった。NASHの診断は、無作為割り付け前の肝生検標本の組織学的評価により確定させた。
各被験者の試験期間は最長で85週間であり、6週間のスクリーニング期間、その後の72週間の無作為化投与期間及び7週間の事後調査期間で構成された。被験者を0.1 mg、0.2 mg又は0.4 mgのセマグルチド1日1回皮下投与又は各用量のセマグルチドと同じ容量のプラセボの1日1回投与のいずれかに、3：3：3：1：1：1の比率で無作為に割り付けた。
無作為割り付け後、用量漸増期間を開始し、目標用量に到達するまで4週ごとに増量した。本試験は用量内で二重盲検としたが、用量漸増法及び投与容量が異なることから、用量間は非盲検とした。治験薬の投与を早期に中止した被験者については、無作為割り付けの72週後まで、当初計画された来院／電話コンタクト及び最終評価（肝生検の実施を含む）を継続することとした。無作為割り付けは、5つの水準［地域（日本又は日本以外）ならびに日本以外の地域ではスクリーニング時における糖尿病の有無（2型糖尿病合併又は非合併）及びベースラインの肝生検における線維化分類のstage（F1/F2又はF3）］で層別化した。
すべての投与群の被験者（治験薬の投与を早期に中止した被験者を含む）に対して、治験参加期間を通じて食事及び身体活動に関する指導を実施した。

計画及び解析された被験者数：
288 例が無作為割り付けされるように計画された。1227 例がスクリーニングを受け、320 例が無作為割り付けされた。無作為割り付けされた被験者のうち計 302 例（94.4%）が試験を完了し、277 例（86%超）で 72 週時の肝生検が評価可能であった。

	Semaglutide			Placebo	Total
	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Screened					1227
Screening failures					854 (69.6)
Not assigned [1]					53 (4.3)
Randomised	80	78	82	80	320
Exposed	80 (100)	78 (100)	81 (98.8)	80 (100)	319 (99.7)
Analysis sets					
FAS	80 (100)	78 (100)	82 (100)	80 (100)	320 (100)
SAS	80 (100)	78 (100)	81 (98.8)	80 (100)	319 (99.7)
Treatment completers [2]	74 (92.5)	66 (84.6)	73 (89.0)	72 (90.0)	285 (89.1)
With evaluable week 72 biopsy	72 (90.0)	61 (78.2)	66 (80.5)	67 (83.8)	266 (83.1)
Premature treatment discontinuation	6 (7.5)	12 (15.4)	9 (11.0)	8 (10.0)	35 (10.9)
With evaluable week 72 biopsy	2 (2.5)	3 (3.8)	3 (3.7)	3 (3.8)	11 (3.4)
Primary reason	6 (7.5)	12 (15.4)	8 (9.8)	8 (10.0)	34 (10.6)
Adverse event(s)	3 (3.8)	11 (14.1)	4 (4.9)	4 (5.0)	22 (6.9)
Violation of in-/excl. criteria	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (0.6)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Withdrawal of consent	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)
Other	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	4 (1.3)
Trial completers [3]	76 (95.0)	72 (92.3)	77 (93.9)	77 (96.3)	302 (94.4)
Withdrawal from trial or death	4 (5.0)	6 (7.7)	5 (6.1)	3 (3.8)	18 (5.6)
Withdrawal by subject	3 (3.8)	5 (6.4)	3 (3.7)	2 (2.5)	13 (4.1)
Lost to follow-up	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)
Death	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

[1]: screened subjects who did not fail a specific in/exclusion criteria but were not randomised;
[2]: subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form;
[3]: subjects who attended the final scheduled visit.
N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書による同意が得られている被験者。「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 歳以上 75 歳以下（日本の場合：20 歳以上 75 歳以下）の被験者；中央診断を実施する病理専門医によりスクリーニング前 21 週以内に実施された肝生検の結果に基づき組織学的に NASH のエビデンスが得られた被験者；中央診断を実施する病理専門医により評価された NAFLD activity score（NAS）が 4 以上かつ NAS の各 sub component の score が 1 以上である被験者；中央診断を実施する病理専門医により評価された線維化の stage が F1、F2 又は F3 である被験者［NASH Clinical Research Network（CRN）の線維化分類に基づく］；体重が安定している被験者

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被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（各国の規制又は慣習に基づくもの）を受け入れられない女性被験者；スクリーニング前 90 日以内に既承認又は未承認の治験薬を使用する別の臨床試験に参加した被験者；被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があると判断された状態の被験者（治験責任医師の判断による）；急性又は慢性の膵炎の既往歴を有する被験者；スクリーニング時のカルシトニン濃度が 50 ng/L 以上である被験

者；NASH 以外の慢性肝疾患の原因を有する被験者；スクリーニング時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限の 5 倍を超える被験者；スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 5 倍を超える被験者；スクリーニング時に総ビリルビン高値（1.5 mg/dL 超）を有する被験者；スクリーニング時のプロトロンビン時間国際標準比（INR）が 1.3 を超える被験者；アルコール乱用（エタノール摂取量で女性では 20 g/日、男性では 30 g/日を超える場合）、アルコール依存症*又は麻薬乱用の被験者又はその疑いがある被験者［*：Alcohol Use Disorders Identification Test（AUDIT）質問票により評価］；腎機能障害［Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）により推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 ml/min/1.73 m2 未満と定義］を有する被験者；1 型糖尿病と診断されている被験者（診療録に基づく）；スクリーニング時の糖化ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 10%を超える被験者；スクリーニング来院時の体容量指数（BMI）が 25.0 kg/m^2 以下である被験者；過去に肥満の外科的治療を受けた被験者；本人又は家族が、多発性内分泌腺腫瘍症 2 型又は甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者（家族とは、一親等血族をいう）；悪性腫瘍を有する被験者又は直近 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する被験者（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、ならびに上皮内癌を除く）
2 型糖尿病を有する被験者のみ適用：無作為割り付け前 90 日以内に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査で、緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症が確認された被験者

<u>主な治験薬投与の中止基準</u>
被験者が妊娠した場合又は妊娠を希望した場合；肥満の外科的治療を受けた場合；急性膵炎又は甲状腺髄様癌と診断された場合；血中肝機能検査値異常が持続し、薬剤性肝障害（DILI）が示唆される場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
セマグルチド（NNC0113-0217）は、セマグルチド 1.0 mg/mL が充填された 3 mL カートリッジを装着したノボペン®4 ペン型注入器を用いて投与された。0.05 mg（50 µL）/日から皮下投与を開始し、4 週間後に 0.1 mg/日に増量した。その後、0.2 mg/日又は 0.4 mg/日（該当する目標用量）に到達するまで 4 週ごとに 0.1 mg/日ずつ増量した。大腿部、腹部又は上腕のいずれかへ注射を行った。セマグルチドの投与は、食事に関係なく、1 日のうちいつでも可としたが、ほぼ同じ時刻に行うこととした。
セマグルチドのロット番号（有効期限）：FW5M342（2018 年 3 月 14 日）、FW5M342（2019 年 3 月 14 日）、GW5V078（2020 年 4 月 3 日）、HW50T78（2021 年 3 月 20 日）

投与期間：
投与期間は 72 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
プラセボは、3 mL カートリッジを装着したノボペン®4 ペン型注入器を用いて投与された。50 µL/日から皮下投与を開始し、4 週後に 100 µL/日に増量した。その後、200 µL/日又は 400 µL/日（該当する容量）に到達するまで 4 週間ごとに 100 µL/日ずつ増量した。大腿部、腹部又は上腕のいずれかへ注射を行った。プラセボの投与は、食事に関係なく、1 日のうちいつでも可としたが、ほぼ同じ時刻に行うこととした。
プラセボのロット番号（有効期限）：FLDG005（2018 年 10 月 4 日）、FW5P762（2018 年 12 月 27 日）、FW5P762（2019 年 6 月 27 日）、HLDG004（2021 年 2 月 19 日）

評価基準：有効性
<u>プライマリーエンドポイント：</u>
72 週での線維化の悪化**を伴わない NASH の消失*の有無
*）NASH の消失は、NASH CRN の基準では「炎症細胞の軽度残存のみ（0～1）かつ「風船様変性（ballooning 変性）なし（0）」と定義され、2 名の独立した病理専門医（中央診断）による盲検化での総合的な評価に基づき診断された。
**）線維化の悪化は、Kleiner 線維化分類の 1 stage 以上の悪化と定義した。
<u>検証的セカンダリーエンドポイント</u>
72 週での NASH の悪化を伴わない線維化の 1 stage 以上改善の有無〔NASH の悪化は、NASH CRN の基準に基づき、肝小葉内炎症又は肝細胞風船様変性（ballooning 変性）が 1 stage 以上悪化した場合と定義する〕。
本エンドポイントは、治験実施計画書では補足的セカンダリーエンドポイントと定義されたが、本試験の盲検解除前に発行された統計解析計画書（SAP）では検証的セカンダリーエンドポイントと定義された。

補足的セカンダリーエンドポイント：

- NAS スコア及び各 component のベースラインから 72 週までの変化
- Kleiner 線維化分類に基づく線維化の stage（0～4）のベースラインから 72 週までの変化
- Steatosis-activity-fibrosis（SAF）score の Activity component（0～4）のベースラインから 72 週までの変化
- Fibrosis 4（Fib-4） score 及び NAFLD 線維化分類（NFS）のベースラインから 72 週までの変化
- 肝機能酵素［ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）］のベースラインから 72 週までの変化
- アルブミン及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）
- 血清 enhanced liver fibrosis（ELF）score、サイトケラチン 18（CK18）断片、micro RNA 122（miR-122）、インターロイキン-1 受容体（IL-1R）拮抗物質、monocyte chemoattractant protein 1（MCP-1）、fibroblast growth factor 21（FGF-21）のベースラインから 72 週までの変化
- FibroScan®により測定した肝臓の硬さ及び肝脂肪量のベースラインから 72 週までの変化
- 体重、BMI 及びウエスト周囲径のベースラインから 72 週までの変化
- 72 週の体重がベースライン値から 5%以上及び 10%以上減少の有無
- 空腹時血糖値（FPG）、糖化ヘモグロビン A1c（HbA1c）、空腹時グルカゴン値及びインスリン抵抗性指数（HOMA-IR）のベースラインから 72 週までの変化
- 収縮期及び拡張期血圧、脂質関連検査値及び高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）のベースラインから 72 週までの変化
- Short form 36（SF-36）：身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコアならびに個々の下位尺度のベースラインから 72 週までの変化

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：

治験薬投与下の有害事象の発現件数；治験薬投与下の低血糖の発現件数；治験薬投与下の重大な又は血糖確定症候性低血糖の発現件数；治験薬投与下の重大な低血糖の発現件数；胃腸障害の有害事象で治験薬の投与を中止した被験者数

投与期間中及び 72 週の抗セマグルチド抗体の産生の有無：抗セマグルチド結合抗体、*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体、内因性 GLP-1 との交叉反応を示す抗セマグルチド抗体、*in vitro* で内因性 GLP-1 に対して中和作用を有する交叉反応性抗セマグルチド抗体

投与期間中及び 72 週の抗セマグルチド結合抗体価

以下の項目のベースラインから 72 週までの変化：

- 脈拍数
- 心電図
- 身体所見
- 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、白血球数及び白血球分画）
- 血液生化学的検査（クレアチニン、eGFR、クレアチンホスホキナーゼ、尿素、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、フェリチン、ナトリウム、カリウム、総カルシウム、アミラーゼ及びリパーゼ）
- 内分泌検査（カルシトニン）

統計手法：

被験者数の設定

被験者数は、対象集団全体（すなわち、線維化の stage が F1、F2 又は F3 である被験者）における線維化の悪化を伴わない NASH 消失の達成率について、セマグルチドの最高用量群とプラセボ併合群の間の差を 90%以上の統計的検出力で検出できるように設定した。被験者数設定における仮定は、プラセボの反応は CENTAUR 試験（Hepatology 2018; 67:1754-1767）及び GOLDEN-505 試験（Gastroenterology 2016;150:1147-1159）の結果、治験薬の反応はリラグルチド 1.8 mg［セマグルチドと構造及び作用機序が類似する GLP-1 受容体作動薬（RA）］の LEAN 試験の結果（Lancet 2016;387 (10019):679-90）を主な根拠とした。

解析対象集団

ICH-E9 に従って、以下の解析対象集団を規定した：

*最大の解析対象集団（FAS）*は、無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。FAS の被験者は「as randomised」の評価に寄与した。
*安全性解析対象集団（SAS）*は、無作為割り付けされた治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「as treated」の評価に寄与した。
以下の 2 つの観察期間を定義した。

- *In-trial 観察期間*：無作為割り付け来院日から以下のいずれかのうち最も早い日までの期間とした。
  - 事後調査来院（治験終了来院）
  - 同意撤回
  - 被験と最後にコンタクトをとった日（追跡不能例の場合）
  - 死亡
- *On-treatment 観察期間*：有害事象及び低血糖の評価以外では、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与日＋7 日までの期間とした。有害事象及び低血糖の評価については、以下のいずれかのうち最も早い日までの期間とした。
  - 治験薬の最終投与日＋49 日（セマグルチドの半減期の 7 倍）
  - In-trial 観察期間の終了日

有効性のエンドポイントの主要統計解析は in-trial 観察期間について実施した。安全性は主に on-treatment 観察期間について実施したが、有害事象は in-trial 観察期間についても評価した。
統計解析では、3 つのプラセボ群を 1 つのプラセボ群に併合し、対比較を行った（セマグルチド 0.4 mg vs プラセボ、0.2 mg vs プラセボ、0.1 mg vs プラセボ）。

SAP は本試験の盲検解除前に最終化された。治験実施計画書に規定された解析の主な変更点は以下のものであった。

1. セカンダリーエンドポイント「*NASH の悪化を伴わない線維化の改善*」を、検証的検定手順に追加し、検証的セカンダリーエンドポイントとした。
2. 検証的検定の対象集団は、ベースラインの線維化の stage が 2 又は 3 であった被験者のみに限定した（すなわち、ベースラインの線維化の stage が 1 の被験者を除外）。

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は、3 つの検証的検定で各用量のセマグルチドとプラセボを比較した。各比較で、プラセボに対するセマグルチドの優越性を検定した。検定全体の第一種の過誤確率を 2.5%（片側検定）に制御するため、閉手順を用いて、6 つの検証的検定すべてを階層的に実施した。検定手順は、プライマリーエンドポイントに関するセマグルチド 0.4 mg とプラセボの比較から開始した。この検定で優越性が確認された場合、検証的セカンダリーエンドポイントについてセマグルチド 0.4 mg とプラセボの比較を実施した。引き続き、用量が高い方から順に 2 つのエンドポイントに関する検定を交互に実施した。いずれかの検定で優越性が確認できなかった場合には検定手順を終了し、さらなる結論は導かなかった。

<u>プライマリーエンドポイントの解析</u>
プライマリーエンドポイントは、ベースラインの 2 型糖尿病の有無及びベースラインの線維化の stage で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。解析は、治験薬の早期中止後に実施された評価を含め、72 週時の肝生検の結果に基づき実施した。欠測データは NASH の消失が認められないものとして補完した。
*感度分析及び補足的解析：*複数の感度分析を実施した。欠測データに関する主要解析の安定性を評価するため、以下の 4 つの感度分析を実施した。1）治療のアドヒアランスに基づく補完を用いた解析、2）unconditional reference に基づく補完を用いた解析、3）in-trial 観察期間の完了例の解析及び 4）on-treatment 観察期間の完了例の解析。補足的解析として、ベースラインの線維化の stage にかかわらず全被験者を対象とし、主要解析と同じ解析手法を用いた解析を実施した。

検証的セカンダリーエンドポイントの解析
主要解析は、プライマリーエンドポイントと同様であり、72 週時の欠測データは線維化の改善が認められないものとして補完した。unconditional reference に基づく補完を用いた感度分析及びベースラインの線維化の stage にかかわらず全被験者を対象とした補足的解析を実施した。
補足的セカンダリーエンドポイントの解析
FibroScan®に基づく脂肪量及び線維化の解析を除く補足的セカンダリーエンドポイントの解析は、FAS の全被験者を対象として実施した。FibroScan®に基づく脂肪量及び線維化の解析は、適切な FibroScan®装置がある治験実施医療機関で組み入れられた被験者を対象として実施した。
72 週における NASH の病理所見の特性 score は、ベースラインの score を因子とする順序ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。72 週時の欠測データは、病理所見のパラメータに関する二値エンドポイントの解析と同じく、ベースラインからの変化が認められないものとして補完した。
NASH に関連するバイオマーカー、体重関連のパラメータ、糖代謝関連パラメータ、心血管系リスクファクター及び患者報告アウトカム（PRO）のベースラインから 72 週までの変化について、プラセボ群からの多重補完により欠測値を補完し、共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。体重に関連する二値エンドポイントは、ロジスティック回帰を用いて投与群間で比較した。欠測値は、体重の変化率の解析の際の多重補完値を再利用することによって補完された。
安全性のエンドポイントは、ベースラインの線維化の stage にかかわらず、全被験者を対象として、記述統計量を用いて評価した。低血糖は、無作為割り付け時の 2 型糖尿病の有無別に要約した。

被験者背景：

	Semaglutide 0.1 mg N (%)	Semaglutide 0.2 mg N (%)	Semaglutide 0.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	80	78	82	80	320
Sex					
Female	51 (63.8)	52 (66.7)	47 (57.3)	44 (55.0)	194 (60.6)
Male	29 (36.3)	26 (33.3)	35 (42.7)	36 (45.0)	126 (39.4)
Age group (years)					
18 <= to < 65	64 (80.0)	58 (74.4)	70 (85.4)	70 (87.5)	262 (81.9)
65 <= to < 75	15 (18.8)	19 (24.4)	11 (13.4)	10 (12.5)	55 (17.2)
75 <=	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
Race					
White	65 (81.3)	59 (75.6)	62 (75.6)	62 (77.5)	248 (77.5)
Black or African American	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Asian	10 (12.5)	12 (15.4)	14 (17.1)	12 (15.0)	48 (15.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (0.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (0.6)
N/A	4 (5.0)	5 (6.4)	3 (3.7)	5 (6.3)	17 (5.3)
Region					
Europe*	44 (55.0)	42 (53.8)	41 (50.0)	36 (45.0)	163 (50.9)
North America	26 (32.5)	27 (34.6)	29 (35.4)	34 (42.5)	116 (36.3)
Japan	10 (12.5)	9 (11.5)	12 (14.6)	10 (12.5)	41 (12.8)
BMI group(kg/m^2)					
<25	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)
25<= to <30	15 (18.8)	18 (23.1)	17 (20.7)	14 (17.5)	64 (20.0)
30<= to <35	20 (25.0)	21 (26.9)	25 (30.5)	21 (26.3)	87 (27.2)
35<=	44 (55.0)	39 (50.0)	38 (46.3)	44 (55.0)	165 (51.6)
Type 2 diabetes					
Yes	49 (61.3)	51 (65.4)	49 (59.8)	50 (62.5)	199 (62.2)
No	31 (38.8)	27 (34.6)	33 (40.2)	30 (37.5)	121 (37.8)
Fibrosis stage (0-4)					
1	23 (28.8)	19 (24.4)	26 (31.7)	22 (27.5)	90 (28.1)
2	18 (22.5)	18 (23.1)	14 (17.1)	22 (27.5)	72 (22.5)
3	39 (48.8)	41 (52.6)	42 (51.2)	36 (45.0)	158 (49.4)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total NAS (0-8)					
4	29 (36.3)	30 (38.5)	37 (45.1)	37 (46.3)	133 (41.6)
5	34 (42.5)	29 (37.2)	31 (37.8)	20 (25.0)	114 (35.6)
6	15 (18.8)	14 (17.9)	11 (13.4)	19 (23.8)	59 (18.4)
7	1 (1.3)	5 (6.4)	2 (2.4)	4 (5.0)	12 (3.8)
8	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)

*Region Europe included 4 subjects randomised in Australia.

	Semaglutide 0.1 mg Mean (SD)	Semaglutide 0.2 mg Mean (SD)	Semaglutide 0.4 mg Mean (SD)	Placebo Mean (SD)	Total Mean (SD)
Age, years	55.2 (10.9)	58.1 (9.9)	54.3 (10.2)	52.4 (10.8)	55.0 (10.6)
Body weight, kg	98.4 (21.1)	97.1 (22.0)	96.6 (20.1)	101.3 (23.3)	98.4 (21.7)
BMI, kg/m^2	36.1 (6.4)	35.6 (6.1)	35.2 (6.6)	36.1 (6.6)	35.8 (6.4)
HbA1c, % - T2D	7.4 (1.3)	7.2 (1.0)	7.2 (1.2)	7.3 (1.2)	7.3 (1.2)
HbA1c, % - non T2D	5.8 (0.5)	5.8 (0.5)	5.7 (0.4)	5.8 (0.7)	5.8 (0.5)
FPG, mmol/L - T2D	8.87(2.72)	7.87(2.12)	8.05(2.56)	8.39(2.36)	8.29(2.46)
FPG, mmol/L - non T2D	5.73(1.50)	5.93(1.17)	5.73(0.66)	5.91(1.41)	5.82(1.21)
NAS	4.9 (0.8)	4.9 (0.9)	4.8 (0.9)	4.9 (0.9)	4.9 (0.9)
ELF	9.8 (1.0)	9.8 (0.9)	9.9 (1.0)	9.6 (0.9)	9.8 (0.9)

N: number of subjects, %: proportion of subjects, SD: standard deviation

有効性の結果：

プライマリーエンドポイント

72 週時の線維化の悪化を伴わない NASH 消失の達成率（レスポンダー率）に関して、プラセボに対するセマグルチド 0.4 mg の優越性が示された。ベースライン時の線維化の stage が F2 又は F3 であった被験者のレスポンダー率は、プラセボ群で 17.2%であったのに対し、セマグルチド 0.4 mg 群で 58.9%であった。72 週時のレスポンダー率は、プラセボ群と比較してすべてのセマグルチド用量群で高かった。しかし、多重性を厳密に制御した条件でプラセボに対する優越性が確認されたのは、セマグルチド 0.4 mg のみであった。すべての感度分析において、線維化の悪化を伴わない NASH 消失の達成率がプラセボ群と比較してセマグルチド群で有意に高く、主要解析の結果の安定性が確認された。さらに、ベースラインの線維化の stage にかかわらず、すべての無作為割り付け例を対象とした解析でも、主要解析と同様の結果が得られた（レスポンダー率がプラセボ群で 20.0%、セマグルチド 0.4 mg 群で 56.1%）。

検証的セカンダリーエンドポイント

ベースライン時の線維化の stage が F2 又は F3 であった被験者（又はベースラインの線維化の stage にかかわらずすべての無作為割り付け例）を対象とした解析では、72 週での NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善の達成率に関して、いずれのセマグルチド群でもプラセボ群との有意差が認められなかった。しかし、NASH の悪化を伴わない線維化の 1 stage 以上改善の達成率は、プラセボ群で 32.8%であったのに対し、セマグルチド 0.4 mg 群で 42.9%であった。

補足的セカンダリーエンドポイント

病理所見の順序エンドポイント

全体として、プラセボ群と比較してセマグルチドの用量群で病理所見の順序エンドポイントで改善がみられた被験者の割合が高い傾向にあり、疾患が進行した被験者の割合は低い傾向にあった〔ただし、例外として、肝細胞風船様変性（ballooning 変性）が進行した被験者の割合はいずれの投与群でも低かった〕。

	% with improvement at week 72				**% with progression at week 72**			
	Semaglutide			**Placebo**	**Semaglutide**			**Placebo**
	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg		0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	
Fibrosis	46.3	32.1	42.7	31.3	10.0	7.7	4.9	18.8
Steatosis	52.5	60.3	63.4	26.3	6.3	2.6	3.7	15.0
Lobular inflammation	41.3	47.4	37.8	26.3	7.5	7.7	6.1	17.5
Hepatocyte ballooning	61.3	70.5	74.4	38.8	2.5	2.6	1.2	2 5
Total NAS	71.3	79.5	82.9	43.8	7.5	2.6	3.7	16.3
SAF score	62.5	71.8	72.0	42.5	7.5	3.8	1.2	11.3

NASH に関連するバイオマーカー

FibroScan®により測定した肝硬度のベースラインから 72 週までの減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で有意に大きく、肝硬度はプラセボ群と比較して各セマグルチド群で 30%近く低下した。肝脂肪量［FibroScan®による Controlled Attenuation Parameter（CAP）測定にて評価］はすべての投与群で減少し、セマグルチド 0.2 mg 群の減少量はプラセボ群と比較して有意に大きかった。

肝機能酵素（ALT、AST、GGT）値は、セマグルチドの用量依存的に低下（改善）し、低下量はプラセボ群と比較してすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。プラセボとの比較による治療間の比の推定値（ETR）は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

ALT：0.783（p 値：0.0061）| 0.724（p 値：0.0003）| 0.526 （p 値：<0.0001）

AST：0.827（p 値：0.0093）| 0.767（p 値：0.0004）| 0.624 （p 値：<0.0001）

GGT：0.846（p 値：0.0325）| 0.736（p 値：0.0001）| 0.553 （p 値：<0.0001）

肝機能マーカーであるアルブミン及び INR の変化量に関しては、セマグルチド群とプラセボ群の間に差は認められなかった。

探索的バイオマーカー

ELF の低下（改善）は、プラセボ群と比較してすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。
プラセボとの比較による治療間の差の推定値（ETD）は以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
ELF：-0.35（p 値：0.0012）| -0.40（p 値：0.0003）| -0.57（p 値：<0.0001）

CK18（M30 及び M65 断片）、FGF-21、IL-1RA 及び miR-122 の ETR は、プラセボ群よりもセマグルチド群の方が良好であることを示すものであった。MCP-1 の ETR は、セマグルチド群とプラセボ群の間で差がなかった。
プラセボとの比較による ETR は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
CK18（M30）：0.702（p 値：0.0008）| 0.637（p 値：<0.0001）| 0.597（p 値：<0.0001）
CK18（M65）：0.750（p 値：0.0017）| 0.730（p 値：0.0007）| 0.587（p 値：<0.0001）
FGF-21：0.981（p 値：0.8606）| 0.845（p 値：0.1335）| 0.722（p 値：0.0033）
IL-1 RA：0.927（p 値：0.2129）| 0.859（p 値：0.0154）| 0.773（p 値：<0.0001）
miR-122：0.692（p 値：0.0327）| 0.570（p 値：0.0012）| 0.470（p 値：<0.0001）
MCP-1：1.019（p 値：0.6514）| 1.031（p 値：0.4600）| 0.964（p 値：0.3691）

Fib-4 score の低下は、プラセボ群と比較してすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。NAFLD 線維化分類の低下は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で有意に大きかった。
プラセボとの比較による ETR/ETD は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
Fib-4 の ETR：0.88（p 値：0.0427）| 0.85（p 値：0.0131）| 0.84（p 値：0.0044）
NFS の ETD：-0.24（p 値：0.0663）| -0.47（p 値：0.0006）| -0.40（p 値：0.0027）

体重関連のパラメータ

体重、BMI 及びウエスト周囲径はセマグルチドの用量依存的に減少し、その減少はプラセボ群と比較してすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。プラセボとの比較による ETD は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
体重（%）：-4.23（p 値：0.0004）| -8.29（p 値：<0.0001）| -11.90（p 値：<0.0001）
BMI（kg/m^2）：-1.44（p 値：0.0012）| -2.98（p 値：<0.0001）| -4.16（p 値：<0.0001）
ウエスト（cm）：-2.54（p 値：0.0423）| -5.27（p 値：<0.0001）| -9.73（p 値：<0.0001）

体重のベースライン値から 5%以上又は 10%以上減少達成のオッズは、プラセボ群と比較してセマグルチド群で有意に高かった。

	Semaglutide			**Placebo**
	0.1 mg	**0.2 mg**	**0.4 mg**	
≥ 5% weight loss from baseline	44.8	64.8	78.4	17.0
≥ 10% weight loss from baseline	17.7	38.8	60.1	2.6

糖代謝関連パラメータ

2 型糖尿病を有する被験者

HbA_{1c} の低下は、プラセボ群と比較してすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。FPG、空腹時グルカゴン値及び HOMA-IR 値の低下は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で有意に大きかった。

プラセボとの比較による ETD/ETR は以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

HbA_{1c}（%）の ETD：　-0.61（p 値：0.0013）| -1.06（p 値：<0.0001）| -1.14（p 値：<0.0001）

FPG（mmol/L）の ETD：　-0.73（p 値：0.0775）| -2.02（p 値：<0.0001）| -1.87（p 値：<0.0001）

空腹時グルカゴン値の ETR：0.78（p 値：0.0878）| 0.67（p 値：0.0078）| 0.61（p 値：0.0010）

HOMA-IR の ETR：　0.90（p 値：0.5100）| 0.66（p 値：0.0130）| 0.63（p 値：0.0057）

2 型糖尿病を有さない被験者

HbA_{1c}及び FPG の低下は、プラセボ群と比較してすべてのセマグルチド群で有意に大きかった。空腹時グルカゴン値及び HOMA-IR 値の低下は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で有意に大きかった。プラセボとの比較による ETD/ETR は以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

HbA_{1c}（%）の ETD：　-0.48（p 値：<0.0001）| -0.56（p 値：<0.0001）| -0.49（p 値：<0.0001）

FPG（mmol/L）の ETD：　-0.53（p 値：0.0019）| -0.45（p 値：0.0118）| -0.52（p 値：0.0025）

空腹時グルカゴン値の ETR：0.91（p 値：0.5607）| 0.72（p 値：0.0658）| 0.63（p 値：0.0066）

HOMA-IR の ETR：　0.85（p 値：0.3487）| 0.73（p 値：0.0762）| 0.66（p 値：0.0170）

心血管系リスクファクター

血圧

収縮期及び拡張期血圧の変化に関して、いずれのセマグルチド群とプラセボ群の間にも有意差は認められなかった。

プラセボとの比較による ETD は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

拡張期血圧（mmHg）：0.820（p 値：0.5543）| -1.010（p 値：0.4753）| -0.683（p 値：0.6228）

収縮期血圧（mmHg）：0.544（p 値：0.8006）| -2.443（p 値：0.2723）| -4.182（p 値：0.0523）

脂質関連検査値

HDL コレステロール、遊離脂肪酸、中性脂肪及び VLDL コレステロールの変化は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群の方が有意に良好であった。

プラセボとの比較による ETR は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

HDL コレステロール：　1.021（p 値：0.3500）| 1.033（p 値：0.1603）| 1.063（p 値：0.0064）

LDL コレステロール：　1.054（p 値：0.2354）| 1.111（p 値：0.0191）| 1.033（p 値：0.4557）

遊離脂肪酸：　0.911（p 値：0.3339）| 0.975（p 値：0.7949）| 0.752（p 値：0.0029）

総コレステロール：　1.031（p 値：0.2774）| 1.063（p 値：0.0342）| 0.993（p 値：0.8118）

中性脂肪：　0.912（p 値：0.1007）| 0.934（p 値：0.2399）| 0.750（p 値：<0.0001）

VLDL コレステロール：0.931（p 値：0.1910）| 0.950（p 値：0.3569）| 0.772（p 値：<0.0001）

hsCRP

hsCRP 値の低下は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で有意に大きかった。プラセボとの比較による ETR は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

hsCRP：　0.85（p 値：0.2555）| 0.57（p 値：<0.0001）| 0.46（p 値：<0.0001）

患者報告アウトカム（SF-36v2）

身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能及び身体的側面の QOL サマリースコアの改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で有意に大きかった。

プラセボとの比較による ETD は、以下のとおりであった（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

身体機能：　1.84（p 値：0.1232）| 2.02（p 値：0.1010）| 3.51（p 値：0.0034）

日常役割機能（身体）：　2.00（p 値：0.1197）| 1.06（p 値：0.4245）| 2.80（p 値：0.0294）

体の痛み：　2.49（p 値：0.0953）| 2.22（p 値：0.1450）| 5.07（p 値：0.0007）

全体的健康感：　1.62（p 値：0.1849）| 0.05（p 値：0.9688）| 2.29（p 値：0.0615）

活力：	2.42（p 値：0.0958）	1.39（p 値：0.3525）	4.47（p 値：0.0021）
社会生活機能：	4.11（p 値：0.0022）	1.08（p 値：0.4318）	3.16（p 値：0.0183）
日常役割機能（精神）：	1.85（p 値：0.1575）	0.42（p 値：0.7533）	0.51（p 値：0.6932）
心の健康：	1.00（p 値：0.4599）	0.87（p 値：0.5295）	1.20（p 値：0.3747）
身体的側面の QOL サマリースコア：	2.12（p 値：0.0696）	1.56（p 値：0.1965）	4.26（p 値：0.0003）
精神的側面の QOL サマリースコア：	2.05（p 値：0.1224）	0.45（p 値：0.7400）	1.02（p 値：0.4441）

安全性の結果：

すべての有害事象

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった：

- セマグルチド 0.1 mg 群 90.0%、0.2 mg 群 97.4%、0.4 mg 群 93.8%、プラセボ群 83.8%：単位時間あたりの発現件数：0.1 mg 群 4549 件／1000 人・年、0.2 mg 群 5454 件／1000 人・年、0.4 mg 群 4476 件／1000 人・年、プラセボ群 3914 件／1000 人・年
- 有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった：

- セマグルチド 0.1 mg 群 15.0%、0.2 mg 群 19.2%、0.4 mg 群 14.8%、プラセボ群 10.0%

セマグルチド 0.2 mg 群の 1 例が「心突然死」により死亡し、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

有害事象により治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、セマグルチド 0.2 mg 群で他の投与群と比較して高かった：

- セマグルチド 0.1 mg 群 3.8%、0.2 mg 群 12.8%、0.4 mg 群 4.9%、プラセボ群 5.0%
- セマグルチド群では、治験薬の投与中止に至った有害事象 32 件中 18 件が胃腸障害の有害事象であった（セマグルチド 0.2 mg 群では 23 件中 15 件）。

注目すべき安全性領域に関連する有害事象

評価した注目すべき安全性領域では、セマグルチドに関する新たな安全性の懸念は認められなかった。

- 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セマグルチド群で高かった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 63.8%、0.2 mg 群 76.9%、0.4 mg 群 67.9%、プラセボ群 45.0%
  - この群間差は、悪心、下痢、嘔吐及び便秘を発現した被験者の割合が、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かったことによるものであった。
  - 胃腸障害の有害事象の大多数は非重篤（624 件中 616 件）で、軽度（624 件中 491 件）であった。
  - 胃腸障害の有害事象のうち、最も高頻度に発現した悪心の発現頻度は、セマグルチドの用量依存的に上昇した。悪心を発現した被験者の割合は、プラセボ群で 11.3%（88 件／1000 人・年）に対し、セマグルチド群で 30.0%～42.0%（277～438 件／1000 人・年）であった。悪心の大部分は軽度かつ一時的であった。

その他の注目すべき安全性領域については、各投与群の被験者数が比較的少なく、有害事象全体の報告件数が少なかったことから、有害事象を発現した被験者の割合に関する投与群間差は、主として有害事象を発現した被験者数のわずかな差を反映するものであった。

- 胆嚢関連の障害を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 6.3%、0.2 mg 群 5.1%、0.4 mg 群 7.4%、プラセボ群 2.5%
  - 事象の大多数は非重篤で、軽度又は中等度であった。

- 本試験では、膵炎の有害事象は報告されなかった。

- 肝事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で低かった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 11.3%、0.2 mg 群 7.7%、0.4 mg 群 8.6%、プラセボ群 13.8%

- In-trial 観察期間に新生物の有害事象〔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）〕を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。新生物の有害事象の原発部位は様々な器官／組織に分布し、種類別の事象の発現件数はわずかであった。症例ごとに詳細に検討した結果、安全性の懸念は認められなかった。：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 12.5%、0.2 mg 群 14.1%、0.4 mg 群 17.3%、プラセボ群 7.5%
  - 新生物の有害事象の大多数は非重篤で、軽度であった。
  - 悪性新生物は、セマグルチド 0.1 mg 群（1 件）及びセマグルチド 0.2 mg 群（2 件）で報告された。

- In-trial 観察期間に発現した有害事象 4 件が、イベント判定委員会により心血管系イベントに分類された：
  - 「心突然死」1 件（上述済）
  - 「虚血性脳卒中」1 件（セマグルチド 0.4 mg 群の 1 例）
  - 「一過性脳虚血発作」2 件（セマグルチド 0.2 mg 群の 1 例）

- In-trial 観察期間に網膜障害を発現した被験者の割合は、セマグルチド群とプラセボ群で同程度であった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 1.3%、0.2 mg 群 3.8%、0.4 mg 群 1.2%、プラセボ群 1.3%

- 2 型糖尿病を有する被験者では、重大な又は血糖確定症候性低血糖（ノボ ノルディスクの低血糖の分類）を発現した被験者の割合が、プラセボ群と比較してセマグルチド（全用量）群で高かった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 6.1%、0.2 mg 群 5.9%、0.4 mg 群 10.2%、プラセボ群 4.0%
  - 米国糖尿病学会（ADA）の分類に基づく重大な低血糖は、セマグルチド 0.1 mg 群（2 例に 2 件）及びセマグルチド 0.2 mg 群（1 例に 2 件）で報告された。
- 2 型糖尿病を有さない被験者では、重大な又は血糖確定症候性低血糖（ノボ ノルディスクの低血糖の分類）及び重大な低血糖（ADA の分類）は報告されなかった。

- アレルギー反応及び注射部位反応を発現した被験者の割合は、セマグルチド群とプラセボ群で同程度であった：
  - アレルギー反応：セマグルチド 0.1 mg 群 8.8%、0.2 mg 群 9.0%、0.4 mg 群 6.2%、プラセボ群 7.5%
  - 注射部位反応：セマグルチド 0.1 mg 群 5.0%、0.2 mg 群 7.7%、0.4 mg 群 7.4%、プラセボ群 6.2%

- 投薬過誤が認められた被験者の割合はセマグルチド群とプラセボ群で同程度であった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 1.3%、0.2 mg 群 1.3%、0.4 mg 群 3.7%、プラセボ群 2.5%

- 稀な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群とプラセボ群で同程度であった：
  - セマグルチド 0.1 mg 群 5.0%、0.2 mg 群 9.0%、0.4 mg 群 8.6%、プラセボ群 5.0%

- 本試験では、薬物乱用及び誤用、ならびに病原体感染の疑いの有害事象は報告されなかった。

臨床検査項目の評価

ベースラインから 72 週までのアミラーゼ及びリパーゼの上昇の程度は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で大きかった。アミラーゼについては、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で有意に大きく、リパーゼについては、プラセボ群と比較して全用量群で有意に大きかった。

- アミラーゼ：セマグルチド 0.1 mg 群 7%、0.2 mg 群 10%、0.4 mg 群 8%
- リパーゼ：セマグルチド 0.1 mg 群 26%、0.2 mg 群 32%、0.4 mg 群 36%

カルシトニンの平均濃度に臨床的に問題となる変化は認められなかった。試験期間中にカルシトニン濃度が 50 ng/L を上回った被験者はいなかった。

すべての投与群で、eGFR のわずかな減少が認められた。

その他の血液生化学的検査値及び血液学的検査値に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

抗セマグルチド抗体

セマグルチド初回投与以降、抗セマグルチド抗体が 1 回以上検出された被験者は 7 例であった。

- セマグルチド 0.1 mg 群（4 例）、0.2 mg 群（1 例）及び 0.4 mg 群（2 例）：この 7 例中 6 例は、内因性 GLP-1 に対する交叉抗体も陽性であった。*in vitro* で GLP-1 に対する中和作用を示す交叉抗体又は抗セマグルチド中和抗体が陽性の被験者はいなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体所見

収縮期血圧及び拡張期血圧の変化に関して、セマグルチド群とプラセボ群の間で統計的な有意差は認められなかった。

セマグルチド群では、プラセボ群と比較して、72 週時の脈拍数がわずかに増加したが（1～2 回/分）、この増加に統計的有意差はなく、臨床的に問題となるものでもなかった。

無作為割り付け時に臨床的に重要でない心電図異常が認められた被験者のうち、72 週時に心電図が正常な状態まで改善していた被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。

- セマグルチド 0.1 mg 群 42.9%、0.2 mg 群 44.0%、0.4 mg 群 47.8%、プラセボ群 20.8%

身体所見には、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

結論：

72 週時において線維化の悪化を伴わない NASH の消失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の全用量群で高く、プラセボに対するセマグルチド 0.4 mg の優越性が確認された。NASH の悪化を伴わない肝線維化の 1 stage 以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で数値的に高かったが、両群間の差は統計学的に有意でなかった。

全体として、プラセボ群と比較してセマグルチドの各用量群では病理所見のエンドポイントが改善した被験者の割合が高い傾向にあり、疾患が進行した被験者の割合は低い傾向にあった。

肝機能酵素（ALT、AST、GGT）及びバイオマーカー（ELF、CK18）は、セマグルチド群で用量依存的かつプラセボ群と比較して有意に低下した。さらに、FibroScan®により測定した肝硬度がセマグルチド群で有意な減少を示した。

体重はセマグルチド群で用量依存的に減少し、その減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で有意に大きかった。同様に、HbA_{1c} の低下量は、（2 型糖尿病の有無にかかわらず）プラセボ群と比較してセマグルチド群で有意に大きかった。

PRO の身体機能、体の痛み、日常役割機能（身体）、活力、社会生活機能及び身体的側面の QOL サマリースコアの改善は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で有意に大きかった。

以上の結果から、NASH の成人患者では、評価したセマグルチドの投与量のうち 0.4 mg が最も有効と判断された。

本試験では、72 週間のセマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg1 日 1 回皮下投与は安全で、忍容性が良好であった。本試験で認められた安全性及び忍容性プロファイルは、他の疾患領域におけるセマグルチドのプロファイル、及び GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスのプロファイルと一致した。

本試験は、ヘルシンキ宣言（Fortaleza、ブラジル、2013 年）、ICH-GCP（2016 年）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。