ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

2.7.4 臨床的安全性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 7
表目次 8
略語及び定義一覧 13
2.7.4.1 医薬品への曝露 15
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
2.7.4.1.1.1 NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の適応症及び開発背景 15
2.7.4.1.1.2 非臨床安全性 15
2.7.4.1.1.3 臨床開発プログラムの概要 16
2.7.4.1.1.3.1 本概要に記載したデータの cut-off date 18
2.7.4.1.1.4 安全性データ及び試験の提示 18
2.7.4.1.1.4.1 第 3 相試験－4553 試験（中間評価） 19
2.7.4.1.1.4.2 第 2 相試験－4296 試験 20
2.7.4.1.1.4.3 第 2 相試験－4492 試験 21
2.7.4.1.1.4.4 臨床薬理試験－4381 試験 21
2.7.4.1.1.4.5 サブグループにおける安全性データの評価 22
2.7.4.1.1.5 安全性評価 22
2.7.4.1.1.5.1 イベント判定 26
2.7.4.1.1.6 統計手法及びデータの提示 26
2.7.4.1.1.6.1 解析対象集団及び観察期間 26
2.7.4.1.1.6.2 4553 試験の中間評価 28
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 28
2.7.4.1.2.1 総曝露 28
2.7.4.1.2.2 被験者の内訳 30
2.7.4.1.2.2.1 第 3 相試験－4553 試験 30
2.7.4.1.2.2.2 第 2 相試験－4296 試験 32
2.7.4.1.2.2.3 補助的試験－4492 試験及び 4381 試験 33
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 34
2.7.4.1.3.1.1 第 3 相試験－4553 試験 34
2.7.4.1.3.1.2 第 2 相試験－4296 試験 36
2.7.4.1.3.1.3 補助的試験－4492 試験及び 4381 試験 37
2.7.4.1.3.2 既往歴及び併発疾患 37
2.7.4.1.3.2.1 第 3 相試験－4553 試験 38
2.7.4.1.3.2.2 第 2 相試験－4296 試験 39
2.7.4.1.3.2.3 補助的試験－4492 試験及び 4381 試験 39

2.7.4.1.3.3　併用薬剤 39
2.7.4.2　有害事象 41
2.7.4.2.1　有害事象の解析 41
2.7.4.2.1.1　背景及び評価方法 41
2.7.4.2.1.2　有害事象の要約 42
2.7.4.2.1.3　有害事象の概要 43
2.7.4.2.1.3.1　4553 試験 43
2.7.4.2.1.3.2　4296 試験 45
2.7.4.2.1.3.2.1　ベースラインで F2 又は F3 の被験者における有害事象 48
2.7.4.2.1.3.3　補助的試験（4492 試験及び 4381 試験） 48
2.7.4.2.1.3.4　肥満症でのセマグルチド 2.4 mg との比較 49
2.7.4.2.1.4　比較的よくみられる有害事象 50
2.7.4.2.1.4.1　10%以上の被験者に報告された器官別大分類及び基本語別の有害事象 50
2.7.4.2.1.4.1.1　4553 試験 50
2.7.4.2.1.4.1.2　4296 試験 52
2.7.4.2.1.4.2　5%以上の被験者で報告された基本語別の有害事象－4553 試験 56
2.7.4.2.1.4.3　補助的試験で報告された比較的よくみられる有害事象 57
2.7.4.2.1.4.4　2%以上の被験者が報告した基本語別の有害事象－4553 試験 57
2.7.4.2.1.5　死亡 58
2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象 61
2.7.4.2.1.6.1　第 3 相試験におけるその他の重篤な有害事象－4553 試験 61
2.7.4.2.1.6.2　4296 試験におけるその他の重篤な有害事象 62
2.7.4.2.1.6.3　補助的試験におけるその他の重篤な有害事象 63
2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象 64
2.7.4.2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 64
2.7.4.2.1.7.1.1　4553 試験－治験薬の投与中止に至った有害事象 64
2.7.4.2.1.7.1.2　4296 試験－治験薬の投与中止に至った有害事象 64
2.7.4.2.1.7.1.3　補助的試験－4492 試験及び 4381 試験－治験薬の投与中止に至った有害事象 65
2.7.4.2.1.7.2　治験薬の投与一時中止に至った有害事象 65
2.7.4.2.1.7.3　投与量の減量に至った有害事象 66
2.7.4.2.1.8　曝露－反応評価 66
2.7.4.2.2　注目すべき安全性領域 68
2.7.4.2.2.1　背景及び評価方法 68
2.7.4.2.2.2　注目すべき安全性領域における結果の要約 68
2.7.4.2.2.3　注目すべき安全性領域における結果の概要 70
2.7.4.2.2.3.1　4553 試験 70
2.7.4.2.2.3.2　4296 試験 71
2.7.4.2.2.4　胃腸障害 72

2.7.4.2.2.4.1　背景及び評価方法 72
2.7.4.2.2.4.2　胃腸障害の有害事象－4553 試験 73
2.7.4.2.2.4.2.1　比較的多くみられた胃腸障害の有害事象の発現時期及び期間 75
2.7.4.2.2.4.3　胃腸障害の有害事象－4296 試験 75
2.7.4.2.2.5　肝障害（薬剤性肝障害を含む） 76
2.7.4.2.2.5.1　背景及び評価方法 76
2.7.4.2.2.5.2　肝障害－4553 試験 77
2.7.4.2.2.5.2.1　有害事象に基づく肝障害－4553 試験 77
2.7.4.2.2.5.2.2　イベント判定に基づく肝障害－4553 試験 80
2.7.4.2.2.5.2.3　肝関連の臨床検査パラメータに基づく肝障害－4553 試験 80
2.7.4.2.2.5.3　肝障害－4296 試験 82
2.7.4.2.2.5.3.1　有害事象に基づく肝障害－4296 試験 82
2.7.4.2.2.5.3.2　肝関連の臨床検査パラメータに基づく肝障害－4296 試験 82
2.7.4.2.2.5.4　肝障害－補助的試験 83
2.7.4.2.2.6　胆嚢関連障害 84
2.7.4.2.2.6.1　背景及び評価方法 84
2.7.4.2.2.6.2　有害事象に基づく胆嚢関連障害－4553 試験 84
2.7.4.2.2.6.3　有害事象に基づく胆嚢関連障害－4296 試験 85
2.7.4.2.2.7　急性膵炎 86
2.7.4.2.2.7.1　背景及び評価方法 86
2.7.4.2.2.7.2　有害事象に基づく急性膵炎－4553 試験 86
2.7.4.2.2.7.3　有害事象に基づく急性膵炎－4296 試験 87
2.7.4.2.2.7.4　膵酵素－アミラーゼ及びリパーゼ－4553 試験 87
2.7.4.2.2.7.5　膵酵素－アミラーゼ及びリパーゼ－4296 試験 88
2.7.4.2.2.8　心血管障害 88
2.7.4.2.2.8.1　背景及び評価方法 88
2.7.4.2.2.8.2　心血管障害－4553 試験 89
2.7.4.2.2.8.2.1　有害事象に基づく心血管障害－4553 試験 89
2.7.4.2.2.8.2.2　イベント判定に基づく心血管障害－4553 試験 90
2.7.4.2.2.8.2.3　脈拍数－4553 試験 91
2.7.4.2.2.8.2.4　血圧－4553 試験 91
2.7.4.2.2.8.3　心血管障害－4296 試験 91
2.7.4.2.2.8.3.1　イベント判定に基づく心血管障害－4296 試験 91
2.7.4.2.2.8.3.2　脈拍数及び心電図－4296 試験 92
2.7.4.2.2.9　新生物 92
2.7.4.2.2.9.1　背景及び評価方法 92
2.7.4.2.2.9.2　新生物－4553 試験 93
2.7.4.2.2.9.2.1　有害事象に基づくすべての新生物（良性及び悪性）－4553 試験 93

2.7.4.2.2.9.2.2 有害事象に基づく悪性新生物－4553 試験 94
2.7.4.2.2.9.2.3 有害事象に基づく膵臓新生物－4553 試験 95
2.7.4.2.2.9.2.4 有害事象に基づく甲状腺髄様癌－4553 試験 95
2.7.4.2.2.9.3 新生物－4296 試験 95
2.7.4.2.2.9.3.1 有害事象に基づくすべての新生物（良性及び悪性）－4296 試験 95
2.7.4.2.2.9.3.2 有害事象に基づく悪性新生物－4296 試験 96
2.7.4.2.2.10 急性腎不全 97
2.7.4.2.2.10.1 背景及び評価方法 97
2.7.4.2.2.10.2 急性腎不全－4553 試験 97
2.7.4.2.2.10.2.1 有害事象に基づく急性腎不全－4553 試験 97
2.7.4.2.2.10.2.2 eGFR 及びクレアチニン－4553 試験 98
2.7.4.2.2.10.3 急性腎不全－4296 試験 99
2.7.4.2.2.10.3.1 有害事象に基づく急性腎不全－4296 試験 99
2.7.4.2.2.10.3.2 eGFR 及びクレアチニン－4296 試験 99
2.7.4.2.2.11 低血糖 100
2.7.4.2.2.11.1 背景及び評価方法 100
2.7.4.2.2.11.2 低血糖－4553 試験 101
2.7.4.2.2.11.2.1 低血糖－2 型糖尿病を有する被験者－4553 試験 101
2.7.4.2.2.11.2.2 有害事象に基づく低血糖－4553 試験 104
2.7.4.2.2.11.3 低血糖－4296 試験 105
2.7.4.2.2.12 網膜障害 106
2.7.4.2.2.12.1 背景及び評価方法 106
2.7.4.2.2.12.2 網膜障害－4553 試験 106
2.7.4.2.2.12.2.1 有害事象に基づく網膜障害－4553 試験 106
2.7.4.2.2.12.3 網膜障害－4296 試験 108
2.7.4.2.2.13 免疫原性 108
2.7.4.2.2.13.1 背景及び評価方法 108
2.7.4.2.2.13.2 有害事象に基づく免疫原性－4553 試験 109
2.7.4.2.2.13.2.1 アレルギー反応 109
2.7.4.2.2.13.2.2 注射部位反応 109
2.7.4.2.2.13.3 有害事象に基づく免疫原性－4296 試験 110
2.7.4.2.2.13.3.1 アレルギー反応 110
2.7.4.2.2.13.3.2 注射部位反応 111
2.7.4.2.2.13.4 抗体 111
2.7.4.2.2.13.4.1 抗セマグルチド抗体－4553 試験 112
2.7.4.2.2.13.4.2 抗セマグルチド抗体－4296 試験 112
2.7.4.2.2.14 精神障害 112
2.7.4.2.2.14.1 背景及び評価方法 112

2.7.4.2.2.14.2 有害事象に基づく精神障害－4553 試験 113
2.7.4.2.2.14.3 有害事象に基づく精神障害－4296 試験 114
2.7.4.2.2.15 稀な事象 114
2.7.4.2.2.15.1 背景及び評価方法 114
2.7.4.2.2.15.2 有害事象に基づく稀な事象－4553 試験 114
2.7.4.2.2.15.3 有害事象に基づく稀な事象－4296 試験 115
2.7.4.2.2.16 投薬過誤、薬物乱用又は誤用、過量投与 115
2.7.4.2.2.16.1 背景及び評価方法 115
2.7.4.2.2.16.2 投薬過誤 116
2.7.4.2.2.16.3 薬物乱用又は誤用 117
2.7.4.2.2.16.4 過量投与 117
2.7.4.2.2.17 治験薬による病原体感染の疑い 118
2.7.4.2.2.18 COVID-19 118
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 119
2.7.4.3 臨床検査値の評価 122
2.7.4.3.1 背景及び評価方法 122
2.7.4.3.2 臨床検査評価の要約 123
2.7.4.3.3 血液学的検査 124
2.7.4.3.3.1 血液学的検査－4553 試験 124
2.7.4.3.3.2 血液学的検査－4296 試験 124
2.7.4.3.4 血液生化学的検査 124
2.7.4.3.4.1 血液生化学的検査－4553 試験 124
2.7.4.3.4.2 血液生化学的検査－4296 試験 127
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 130
2.7.4.4.1 背景及び評価方法 130
2.7.4.4.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 130
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 132
2.7.4.5.1 サブグループ評価 132
2.7.4.5.1.1 内因性民族的要因 132
2.7.4.5.1.1.1 背景及び評価方法 132
2.7.4.5.1.1.2 内因性民族的要因別の有害事象の要約 133
2.7.4.5.1.1.3 ベースラインの肝線維化ステージ別の有害事象 134
2.7.4.5.1.1.4 ベースラインの BMI 別の有害事象 137
2.7.4.5.1.2 外因性民族的要因 139
2.7.4.5.1.2.1 背景及び評価方法 139
2.7.4.5.1.2.2 外因性民族的要因別の有害事象の要約 140
2.7.4.5.1.3 日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討 140
2.7.4.5.1.3.1 背景及び評価方法 140

2.7.4.5.1.3.2　日本人集団と全集団における主な安全性の結果の一貫性 141
2.7.4.5.2　F4c の NASH 患者における安全性－4492 試験 141
2.7.4.5.3　薬物相互作用 142
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 143
2.7.4.5.4.1　妊娠 143
2.7.4.5.4.2　生殖能 144
2.7.4.5.4.3　授乳 144
2.7.4.5.5　過量投与 144
2.7.4.5.6　薬物乱用 145
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 145
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 145
2.7.4.5.9　テクニカルな苦情 145
2.7.4.5.9.1　背景及び評価方法 145
2.7.4.5.9.2　テクニカルな苦情に関連する有害事象 146
2.7.4.6　市販後データ 147
2.7.4.7　付録 148
参考文献 149

2.7.4.7　付録
2.7.4.7.1　医薬品への曝露及びベースライン特性
2.7.4.7.2　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.7.3　グループ化した有害事象及び単一の基本語
2.7.4.7.4　注目すべき安全性領域で使用した MedDRA 検索
2.7.4.7.5　イベント判定のために使用した基本語検索

図目次

ページ

図 2.7.4.1-1　試験デザイン－4553 試験 20
図 2.7.4.1-2　試験デザイン－4296 試験 20
図 2.7.4.1-3　試験デザイン－4492 試験 21
図 2.7.4.2-1　有害事象の発現頻度の経時推移－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 44
図 2.7.4.2-2　有害事象の要約プロット－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 45
図 2.7.4.2-3　器官別大分類別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 51
図 2.7.4.2-4　最も高頻度（10%以上）に報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 52
図 2.7.4.2-5　器官別大分類別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 54

図 2.7.4.2-6 最も高頻度（10%以上）で報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 55
図 2.7.4.2-7 最も高頻度（10%以上）で報告された有害事象（基本語別）－ベースラインで F2 又は F3 の被験者－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 56
図 2.7.4.2-8 器官別大分類別の重篤な有害事象－要約プロット－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 62
図 2.7.4.2-9 器官別大分類別の重篤な有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 63
図 2.7.4.2-10 注目すべき安全性領域の有害事象－要約プロット－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 71
図 2.7.4.5-1 ベースラインの肝線維化ステージ（F2 又は F3）別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 136
図 2.7.4.5-2 ベースラインの肝線維化ステージ（F2 又は F3）別の比較的よくみられる（いずれかの投与群の 5%以上の被験者）基本語－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 137
図 2.7.4.5-3 ベースラインの BMI（＜27 kg/m^2 又は≧27 kg/m^2）別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 138
図 2.7.4.5-4 ベースラインの BMI（＜27 kg/m^2 又は≧27 kg/m^2）別の比較的よくみられる（いずれかの投与群の 5%以上の被験者）基本語－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 139

表目次

ページ

表 2.7.4.1-1 本申請を支持する臨床試験の概要－NN9931 17
表 2.7.4.1-2 評価した安全性領域の概要 22
表 2.7.4.1-3 イベント判定の対象となる有害事象－4553 試験及び 4296 試験 26
表 2.7.4.1-4 中間解析対象集団－4553 試験 27
表 2.7.4.1-5 総曝露及び被験者の内訳－SAS－4296 試験、4492 試験及び 4553 試験（中間評価） 29
表 2.7.4.1-6 中間 DBL 時点における被験者の内訳－スクリーニング及び無作為割り付けされたすべての被験者－4553 試験 32
表 2.7.4.1-7 被験者の内訳－4296 試験 33
表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性及びベースライン特性（カテゴリカル変数）の要約－FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）－4553 試験 35
表 2.7.4.1-9 スクリーニング時の併発疾患－最も高頻度で報告された器官別大分類（50%以上）及び基本語（5%以上）－概要－FAS（interim、すべての無作為割り付けされた被験者－4553 試験 38
表 2.7.4.2-1 有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 43
表 2.7.4.2-2 有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 47

表 2.7.4.2-3 NASH 臨床開発プログラムにおけるセマグルチド 2.4 mg のすべての死亡例の一覧－NN9931 59
表 2.7.4.2-4 胃腸障害の有害事象－概要及び最も高頻度で報告された基本語（10%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 74
表 2.7.4.2-5 胃腸障害の有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 75
表 2.7.4.2-6 肝関連事象 [a]－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 78
表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧－肝障害－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 79
表 2.7.4.2-8 肝関連事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 82
表 2.7.4.2-9 胆嚢関連障害－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 85
表 2.7.4.2-10 胆嚢関連障害－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 86
表 2.7.4.2-11 急性膵炎の有害事象－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 87
表 2.7.4.2-12 心血管障害－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 90
表 2.7.4.2-13 イベント判定委員会により確定された心血管障害－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 91
表 2.7.4.2-14 新生物－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 94
表 2.7.4.2-15 悪性新生物－概要－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 95
表 2.7.4.2-16 新生物－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験 96
表 2.7.4.2-17 悪性新生物－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験 97
表 2.7.4.2-18 急性腎不全－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 98
表 2.7.4.2-19 腎機能障害、急性腎障害及び腎不全－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 99
表 2.7.4.2-20 低血糖の分類－2 型糖尿病を有する被験者－4553 試験 101
表 2.7.4.2-21 ノボ ノルディスク社の低血糖の分類－2 型糖尿病を有する被験者－4296 試験 101
表 2.7.4.2-22 低血糖－on-treatment 観察期間－ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者－SAS（interim）－4553 試験 102
表 2.7.4.2-23 重大な低血糖（レベル 3）の一覧－on-treatment 観察期間－ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者－SAS（interim）－4553 試験 103
表 2.7.4.2-24 低血糖－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有する被験者－SAS－4296 試験 105
表 2.7.4.2-25 網膜障害－概要及び基本語（1%以上）－ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 107
表 2.7.4.2-26 網膜障害－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験 108
表 2.7.4.2-27 アレルギー反応－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 109
表 2.7.4.2-28 注射部位反応－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 110

表 2.7.4.2-29 アレルギー反応－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験.....111
表 2.7.4.2-30 注射部位反応－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験.....111
表 2.7.4.2-31 精神障害－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験.....113
表 2.7.4.2-32 稀な事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験.....115
表 2.7.4.2-33 投薬過誤の有害事象－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験.....116
表 2.7.4.2-34 過量投与の有害事象－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験.....118
表 2.7.4.2-35 COVID-19－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験.....119
表 2.7.4.2-36 叙述.....120
表 2.7.4.3-1 臨床検査評価－4296 試験及び 4553 試験.....123
表 2.7.4.3-2 血液生化学的検査パラメーターベースライン及び 72 週のベースラインに対する比－on treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験.....126
表 2.7.4.3-3 血液生化学的検査パラメーターベースライン及びベースラインに対する比（72 週）－on treatment／in trial 観察期間－SAS－4296 試験.....128
表 2.7.4.5-1 内因性民族的要因別の安全性評価のためのサブグループ－4553 試験.....132
表 2.7.4.5-2 外因性民族的要因別の安全性評価のためのサブグループ－4553 試験.....139
表 2.7.4.5-3 NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムにおける妊娠例の一覧－NN9931.....144

表 2.7.4.1-1 本申請を支持する臨床試験の概要－NN9931.....17
表 2.7.4.1-2 評価した安全性領域の概要.....22
表 2.7.3.1-3 イベント判定の対象となる有害事象－4553 試験及び 4296 試験.....26
表 2.7.4.1-4 中間解析対象集団－4553 試験.....27
表 2.7.4.1-5 総曝露及び被験者の内訳－SAS－4296 試験、4492 試験及び 4553 試験（中間評価）.....29
表 2.7.4.1-6 中間 DBL 時点における被験者の内訳－スクリーニング及び無作為割り付けされたすべての被験者－4553 試験.....32
表 2.7.4.1-7 被験者の内訳－4296 試験.....33
表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性及びベースライン特性（カテゴリカル変数）の要約－FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）－4553 試験.....35
表 2.7.4.1-9 スクリーニング時の併発疾患－最も高頻度で報告された器官別大分類（50%以上）及び基本語（5%以上）－概要－FAS（interim、すべての無作為割り付けされた被験者－4553 試験.....38
表 2.7.4.2-1 有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験.....43
表 2.7.4.2-2 有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験.....47
表 2.7.4.2-3 NASH 臨床開発プログラムにおけるセマグルチド 2.4 mg のすべての死亡例の一覧－NN9931.....59

表 2.7.4.2-4 胃腸障害の有害事象－概要及び最も高頻度で報告された基本語（10%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 74
表 2.7.4.2-5 胃腸障害の有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 75
表 2.7.4.2-6 肝関連事象 [a]－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 78
表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧－肝障害－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 79
表 2.7.4.2-8 肝関連事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 82
表 2.7.4.2-9 胆嚢関連障害－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 85
表 2.7.4.2-10 胆嚢関連障害－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 86
表 2.7.4.2-11 急性膵炎の有害事象－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 87
表 2.7.4.2-12 心血管障害－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 90
表 2.7.4.2-13 イベント判定委員会により確定された心血管障害－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 91
表 2.7.4.2-14 新生物－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 94
表 2.7.4.2-15 悪性新生物－概要－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 95
表 2.7.4.2-16 新生物－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験 96
表 2.7.4.2-17 悪性新生物－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験 97
表 2.7.4.2-18 急性腎不全－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 98
表 2.7.4.2-19 腎機能障害、急性腎障害及び腎不全－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 99
表 2.7.4.2-20 低血糖の分類－2 型糖尿病を有する被験者－4553 試験 101
表 2.7.4.2-21 ノボ ノルディスク社の低血糖の分類－2 型糖尿病を有する被験者－4296 試験 101
表 2.7.4.2-22 低血糖－on-treatment 観察期間－ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者－SAS（interim）－4553 試験 102
表 2.7.4.2-23 重大な低血糖（レベル 3）の一覧－on-treatment 観察期間－ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者－SAS（interim）－4553 試験 103
表 2.7.4.2-24 低血糖－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有する被験者－SAS－4296 試験 105
表 2.7.4.2-25 網膜障害－概要及び基本語（1%以上）－ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 107
表 2.7.4.2-26 網膜障害－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験 108
表 2.7.4.2-27 アレルギー反応－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 109
表 2.7.4.2-28 注射部位反応－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 110
表 2.7.4.2-29 アレルギー反応－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 111
表 2.7.4.2-30 注射部位反応－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 111

表 2.7.4.2-31　精神障害－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 113
表 2.7.4.2-32　稀な事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験 115
表 2.7.4.2-33　投薬過誤の有害事象－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 116
表 2.7.4.2-34　過量投与の有害事象－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 118
表 2.7.4.2-35　COVID-19－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 119
表 2.7.4.2-36　叙述 120
表 2.7.4.3-1　臨床検査評価－4296 試験及び 4553 試験 123
表 2.7.4.3-2　血液生化学的検査パラメーターベースライン及び 72 週のベースラインに対する比－on treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験 126
表 2.7.4.3-3　血液生化学的検査パラメーターベースライン及びベースラインに対する比（72 週）－on treatment／in trial 観察期間－SAS－4296 試験 128
表 2.7.4.5-1　内因性民族的要因別の安全性評価のためのサブグループ－4553 試験 132
表 2.7.4.5-2　外因性民族的要因別の安全性評価のためのサブグループ－4553 試験 139
表 2.7.4.5-3　NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムにおける妊娠例の一覧－NN9931 144

略語及び定義一覧

ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AE	:	adverse event（有害事象）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
CKD	:	chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（慢性腎臓病疫学共同研究）
COVID-19	:	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CVOT	:	cardiovascular outcomes trial（心血管アウトカム試験）
DBL	:	database lock（データベースロック）
DILI	:	drug-induced liver injury（薬剤性肝障害）
DV3396	:	single-dose pen-injector（単回投与ペン型注入器）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ELF	:	enhanced liver fibrosis（肝線維化マーカー）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ESSENCE	:	trial NN9931-4553
F	:	fibrosis stage (F1-F4)（肝線維化ステージ）
F4c	:	compensated cirrhotic NASH (fibrosis stage F4)〔代償性肝硬変（肝線維化ステージ 4c（F4c））〕
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FAS (interim)	:	full analysis set at interim (trial 4553) including the first 800 randomised subjects.（4553 試験の中間評価時における無作為割り付けされた最初の 800 例を含む最大の解析対象集団）
FAS (interim, all randomised subjects)	:	full analysis set at interim (trial 4553) including all randomised subjects.（4553 試験の中間評価時における無作為割り付けされたすべての被験者を含む最大の解析対象集団）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIB-4	:	fibrosis-4
GGT	:	gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
INR	:	international normalised ratio（国際標準比）
MACE	:	major adverse cardiac event（主要な心血管イベント）
MASH	:	metabolic dysfunction-associated steatohepatitis（代謝機能障害関連脂肪肝炎）
MASLD	:	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
MELD	:	Model for End-stage Liver Disease
MRE	:	magnetic resonance elastography（磁気共鳴エラストグラフィ）
MRI-PDFF	:	Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction〔磁気共鳴画像（MRI）によるプロトン密度脂肪画分測定法〕
NAFLD	:	non-alcoholic fatty liver disease（非アルコール性脂肪性肝疾患）
NAS	:	NAFLD activity score
NASH	:	non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
PBRER	:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PDS290	:	multidose pen-injector（複数回投与ペン型注入器）
PSUR	:	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）

PT	:	preferred term（基本語）
PYE	:	patient-years of exposure（被験者の曝露人年）
PYI	:	patient years at risk of incident event（被験者のリスク人年）
PYO	:	patient years of observation（被験者の観察人年）
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SAS (interim)	:	safety analysis set at interim DBL (trial 4553), including all exposed subjects（4553 試験の中間データベースロック時における少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者を含む安全性解析対象集団）
SMQ	:	standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	:	system organ class（器官別大分類）
SUSAR	:	suspected unexpected serious adverse reaction（予測できない重篤な副作用の疑い）
TFL	:	Tables, Figures and Listings（表、図及び一覧表）

臨床試験の表記：

ノボ ノルディスク社の開発プログラムは、プロジェクト固有の番号を用いて表記する：

- NN9931 = 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム
- NN9536 = 肥満症治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：ウゴービ）
- NN9535 = 2 型糖尿病治療薬としてのセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：オゼンピック）

NN9931 開発プログラムに含まれる臨床試験は、4 桁の試験番号で表記し、他の開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号と 4 桁の試験番号（例：NN9536-ABCD）で表記する。また、各臨床試験の治験総括報告書中の記載を示す際、4 桁の試験番号を使用し XXXX 試験（Module 5.3.5.1）Section A.B 等と表記する。

臨床開発プログラムのすべての試験は、利用可能な規制ガイダンスに従って計画及び実施され、さらに医薬品規制調和国際会議（ICH）Good Clinical Practice[1] 及び FDA 21 CFR 312.120[2] に準拠して実施された。

脂肪性肝疾患の病名に関して、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪肝炎（NASH）からそれぞれ代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）及び代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）への用語の移行が開始されている。移行期間中、ノボ ノルディスク社はこれらの用語を互換性のあるものとして使用する。本概要においては、NASH におけるセマグルチドのこれまでの関連文書と合わせ、NAFLD 及び NASH を使用した。

本概要に提示する有害事象データ（器官別大分類及び基本語を含む）原著は英語であり、図表中の日本語翻訳にあたって、英語版と同じ国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョンを用いた。本文中の日本語翻訳にあたっては、MedDRA/J バージョン 27.0 を用いた。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の適応症及び開発背景

本概要には、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（以降、セマグルチド 2.4 mg）の目的とする効能・効果「肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎　ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る」を裏付ける安全性データの概要を示す。

セマグルチド 2.4 mg は、NASH 患者に有効な薬物療法の選択肢を提供することで、深刻なアンメットメディカルニーズに対応できる可能性がある。

セマグルチドはヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）と 94%の相同性を有する GLP-1 アナログであり、GLP-1 受容体作動薬に分類される。

セマグルチドは肥満症治療及び 2 型糖尿病治療において十分な使用実績があり、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（販売名：ウゴービ）は、いくつかの国と地域で肥満症治療薬として承認を取得している [3-5]。米国では、ウゴービは心血管系疾患を有する肥満又は過体重の成人患者において、主要な心血管イベント（MACE；心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）のリスク低下も適応とされている。また、セマグルチド 0.5 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与（販売名：オゼンピック）は、2 型糖尿病治療薬として承認されており [6-8]、米国では、心血管系疾患を有する 2 型糖尿病患者の心血管リスク低下の適応でも承認されている。経口セマグルチド 3、7 及び 14 mg1 日 1 回投与（販売名：リベルサス）は、2 型糖尿病治療薬として承認されている [9-11]。

体内でのセマグルチドの作用は十分に特徴づけられており、GLP-1 受容体の特異的活性化を介している [12]。内因性 GLP-1 と GLP-1 受容体作動薬はともに、満腹感や飽満感をもたらし、空腹感を低下させることによりエネルギー摂取量を低下させ、体重を低下させる [12]。セマグルチドを用いた試験では、プラセボと比較して、自由摂取による食事からのエネルギー摂取量の減少、食事コントロールの改善、乳製品や味の濃い食品、甘い食べ物への食欲の低下、高脂肪食品への嗜好の低下が示されている [12-16]。エネルギー摂取量低下のメカニズムはよく研究されており、膵臓及び満腹感や食欲を調節する脳内の部位に発現する GLP-1 受容体が関与している [12, 17, 18]。セマグルチドは、血中グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する機序により血糖値を低下させる [12]。

GLP-1 受容体は膵臓、心臓、血管、腎臓及び免疫系の細胞にも発現している [12]。しかし、GLP-1 受容体は肝細胞上では検出されておらず、セマグルチドの肝臓に対する効果は間接的なものであり、主に代謝因子の改善（体重減少 [19]、血圧低下 [19]及び炎症抑制 [20, 21]）、ならびに糖及び脂質代謝の改善 [19]等を介したものであると考えられている。

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の医療上の必要性と開発の根拠については、Module 2.5.1.3 に示す。

2.7.4.1.1.2　非臨床安全性

セマグルチドの包括的な非臨床評価が実施されている。非臨床安全性に関するデータからは、ヒトへの長期的な皮下投与を妨げるような安全性の問題は認められなかった。

セマグルチドが授受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性について、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いて検討した[3, 4, 6, 7]。セマグルチドは GLP-1 受容体を介したメカニズムでラットの胚・胎児発生に有害な作用を及ぼすことが示されているが、種差のため、このメカニズムがヒトにあてはまる可能性は低いと考えられている[3, 4, 6, 7]。しかしながら、現在利用可能なデータは限られているため、妊娠又は授乳中のセマグルチドの使用は推奨されない（2.7.4.5.4 項）。

げっ歯類で観察される非致死性甲状腺 C 細胞腫瘍は、GLP-1 受容体作動薬のクラス効果であり、セマグルチドのラット及びマウスを用いたがん原性試験においても観察されている。げっ歯類でみられた本所見は、非遺伝毒性的な GLP-1 受容体を介した特異的メカニズムによって引き起こされる。正常なヒトの甲状腺 C 細胞に GLP-1 受容体は発現していないため[22]、げっ歯類における C 細胞腫瘍のヒトへの関連性は低いと考えられる。

非臨床安全性評価の詳細については、Module 2.4 に提示する。

2.7.4.1.1.3　臨床開発プログラムの概要

NASH 治療を目的としたセマグルチド 2.4 mg の開発（NN9931）

NASH 治療を目的としたセマグルチド 2.4 mg の開発は、グローバル臨床開発プログラム（NN9931）として実施されている。第 3 相試験である 4553 試験（ESSENCE 試験）を含む、本申請を支持する開発プログラムの臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。本概要（臨床的安全性）は、ピボタル試験である 4553 試験の 72 週の中間評価、すなわち 4553 試験の Part 1 のデータに基づいている（図 2.7.4.1-1）。安全性評価のために第 2 相用量設定試験（4296 試験）及び他 2 つの補助的試験のデータを用いている。日本人が参加した 4553 試験及び 4296 試験を評価資料として提出する。また、日本人被験者が含まれていない 4381 試験及び 4492 試験については、本申請に際し重要な参考情報となることから、参考資料として提出する。

表 2.7.4.1-1　　本申請を支持する臨床試験の概要－NN9931

試験 ID NASH 患者集団	被験者数	概要 治験総括報告書添付先
臨床薬理試験		
4381 試験 NAFLD （参考資料）	FAS: 67 例 SAS: 66 例	肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とし、磁気共鳴エラストグラフィに基づく肝線維化に対するセマグルチド 0.4mg 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討した、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験 4381 試験（Module 5.3.4.2）
第 2 相試験		
4296 試験 NASH F1-F3 （評価資料）、	FAS: 320 例（F2 又は F3 の NASH 患者 230 例を含む） SAS: 319 例 日本人被験者: 41 例	F1～F3 の NASH 患者を対象とし、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 mg）のセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、6 群並行群間比較、多施設共同試験 4296 試験（Module 5.3.5.1）
4492 試験 NASH F4c （参考資料）	FAS: 71 例 SAS: 71 例	代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象とし、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検討した、48 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験 4492 試験（Module 5.3.5.1）
第 3 相試験		
4553 試験 NASH F2-F3 （評価資料）	FAS（interim）: 800 例 日本人被験者: 116 例 FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）: 1197 例 [a] 日本人被験者: 141 例 SAS（interim）: 1195 例 日本人被験者: 141 例	F2 又は F3 の NASH 患者を対象とした、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検討する、240 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設、国際共同試験 4553 試験は、目的の異なる 2 つのパートで構成される： • Part 1：72 週間のセマグルチド治療により、プラセボと比較して肝組織学的所見が改善することを検証する。 • Part 2：240 週間のセマグルチド治療により、プラセボと比較して肝関連事象のリスクが低下することを検証する。 本申請は、4553 試験の中間評価、すなわち Part 1 のデータ及び結果に基づいている。SAS（interim）には、中間評価のためのデータ cut-off date までに少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者を含む。 4553 試験（Module 5.3.5.1）

F: 線維化ステージ; F4c: 代償性肝硬変〔肝線維化ステージ 4c（F4c）〕; FAS: 最大の解析対象集団; NAFLD: 非アルコール性脂肪性肝疾患; NASH: 非アルコール性脂肪肝炎; SAS: 安全性解析対象集団

a. 治験実施計画書によると、4553 試験では、無作為割り付けされた被験者計 1200 例までを対象とする計画である。データ cut-off date（2024 年 9 月 5 日）までに、1197 例が無作為割り付けされた。本申請は、有効性に関連する解析については、無作為割り付けされた最初の 800 例のデータ〔FAS（interim）〕に基づいており、安全性に関連する評価〔SAS（interim）〕については中間評価のためのデータの cut-off date までに投与されたすべての被験者（1195 例）のデータに基づいている。

その他の関連試験

セマグルチドの 2 型糖尿病治療〔プロジェクト番号：NN9535（オゼンピック）〕及び肥満症治療〔プロジェクト番号：NN9536（ウゴービ）〕に関するこれまでの開発プログラムから得られた非臨床及び臨床試験成績は、セマグルチド 2.4 mg の NASH 治療薬としての本申請を支持するものである。

ノボ ノルディスク社が実施した無作為割り付け、プラセボ対照、心血管アウトカム試験（CVOT）である EX9536-4388 試験のデータは、fibrosis-4（FIB-4）index に基づく NASH のリスクが高いとされる被験者におけるセマグルチド 2.4 mg の心血管リスクへの効果を評価するために含める〔Summary of evidence of cardiovascular risk reduction（Module 5.3.5.3）〕。

2.7.4.1.1.3.1　本概要に記載したデータの cut-off date

ノボ ノルディスク社の臨床試験データベースは、臨床試験で収集されたデータの処理及び保管のために用いられ、各試験の治験総括報告書及び本概要に提示するデータの一次資料となる。臨床試験データベースのデータは、進行中の試験の場合はデータ cut-off 時、完了した試験の場合はデータベースロック（DBL）時に固定される。転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象〔予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）を含む〕、盲検解除及び妊娠に関する叙述は、ノボ ノルディスク社の安全性データベースのデータに基づく。安全性データベースは最新のデータを保持するデータベースであり、データ cut-off／DBL 時に固定されることはない（2.7.4.2.3 項）。

本概要に示した安全性評価は、現在進行中である 4553 試験における中間評価のためのデータ cut-off date（以下、中間データ cut-off date：2024 年 9 月 5 日）までのノボ ノルディスク社臨床試験データベースのデータに基づく。この cut-off date により、4553 試験の中間評価に加えて、NN9931 開発プログラムの完了した 3 つの臨床試験（4381 試験、4296 試験及び 4492 試験）で得られたデータが含められた（表 2.7.4.1-1）。

中間 DBL（2024 年 10 月 22 日）の時点でデータは盲検解除された。中間データ cut-off date から DBL までの期間にデータクリーニングが行われ、最後のデータポイント（イベント判定の結果、生検結果及び抗体の測定結果を含む）を収集した。4553 試験は実施中であるため、安全性データを臨床試験データベースに含めるかどうかは、被験者ごとのデータの cut-off date に基づいて決定した（2.7.4.1.1.6.2 項）。4553 試験については、安全性データベースからのデータは、中間 DBL（2024 年 10 月 22 日）まで含められた。

2.7.4.1.1.4　安全性データ及び試験の提示

表 2.7.4.1-1 に示すように、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムには 4 つの試験が含まれ、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性評価に用いている。この 4 つの試験には、F2 又は F3 の NASH 患者を対象とした第 3 相試験〔4553 試験（中間評価）〕と、F1 から F3 の NASH 患者を対象とした第 2 相用量設定試験（4296 試験）があり、いずれの試験も NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性を評価するための主要な基盤となる。さらに、安全性評価は、生検により診断された代償性肝硬変〔肝線維化ステージ 4c（F4c）〕を有する NASH 患者を対象とした第 2 相試験（4492 試験）と、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした臨床薬理試験（4381 試験）により裏付けられている。

本概要内の安全性データの提示は、4553 試験（中間評価）及び 4296 試験のデータに焦点を当て、試験ごとに行う。これらの試験は、安全性評価に用いる被験者の治療法（投与量及び投与頻度）、試験対象集団及び曝露期間が異なるため、2 試験から得られたデータは別々に評価し、試験ごとに提示する。

本概要で提示された NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性評価は、過去の開発プログラムで得られたセマグルチドの安全性に関する知見と市販後データも含めて行われた。データ cut-off date 時点で、市販後データにはオゼンピック、リベルサス、ウゴービの承認された適応症で治療された約 2000 万人のデータが含まれている。

2.7.4.1.1.4.1　第 3 相試験－4553 試験（中間評価）

第 3 相試験（4553 試験）の中間データは、NASH 患者を対象とした NN9931 臨床開発プログラムにおけるセマグルチドの総曝露の大部分を占めることから、NASH のセマグルチド 2.4 mg の安全性評価において主要な焦点となる。

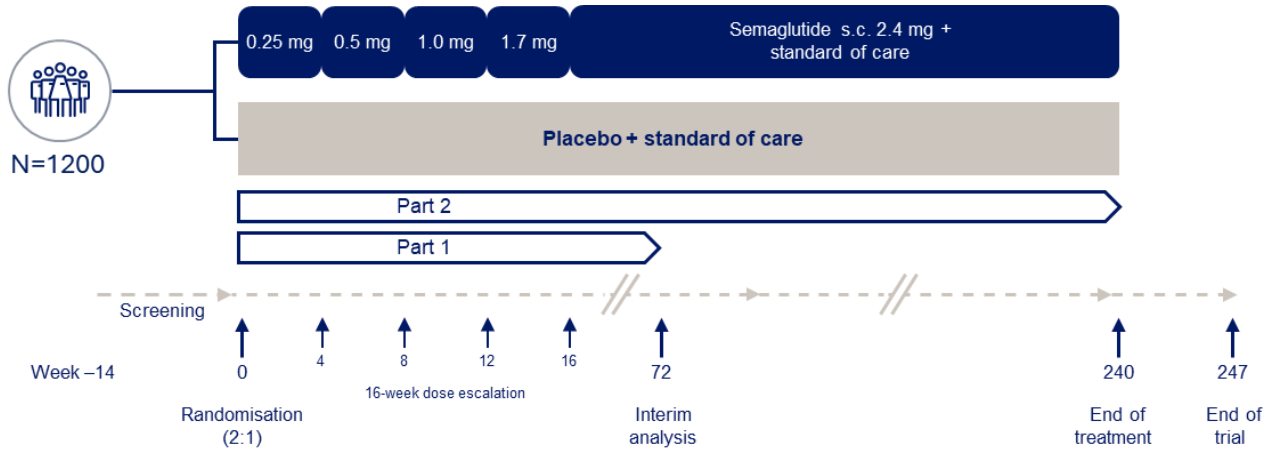
4553 試験は、生検により診断された F2 又は F3 の NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の効果をプラセボと比較する、無作為割り付け、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験である（図 2.7.4.1-1）。4553 試験では、スクリーニング時の肝生検に基づき、肝線維化ステージ 2（F2）又は 3（F3）の組織学的エビデンスが得られ、NAFLD Activity Score（NAS）が 4 以上かつ脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性のいずれのスコアも 1 以上であった NASH 患者を対象に、セマグルチド 2.4 mg の有効性と安全性を検討した。16 週間の用量漸増期間が設けられており、本申請のデータ cut-off date 時点で、全世界で 1197 例が標準治療に加えてセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボによる治療に 2:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作為割り付けは、スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ、ならびに地域（日本、日本を除く東アジア、又はその他の国）で層別化した。試験期間中、治験薬の投与には複数回投与用ペン型注入器（以降、PDS290 ペン型注入器）（すべての国）及び単回投与用ペン型注入器（以降、DV3396 ペン型注入器）（中国を除くすべての国）の 2 種類のペン型注入器を用いた。

4553 試験は、目的及びエンドポイントの異なる 2 つのパート（Part 1 及び Part 2、図 2.7.4.1-1）から構成される（詳細については、Module 2.7.3.1.3.2 に記載する）。

試験の Part 1 では、結果が申請を裏付ける結果となった場合、無作為割り付けされた最初の 800 例が 72 週に達した時点で規制当局への承認申請を行えるように群逐次デザインを採用した。

Part 2 には、無作為割り付けされたすべての被験者の全投与期間（最長 240 週間）と 7 週間の事後調査期間が含まれ、試験終了来院（247 週）後に評価する計画である。

図 2.7.4.1-1　　試験デザイン－4553 試験



N: protocol-specified planned total trial population; s.c. subcutaneous.

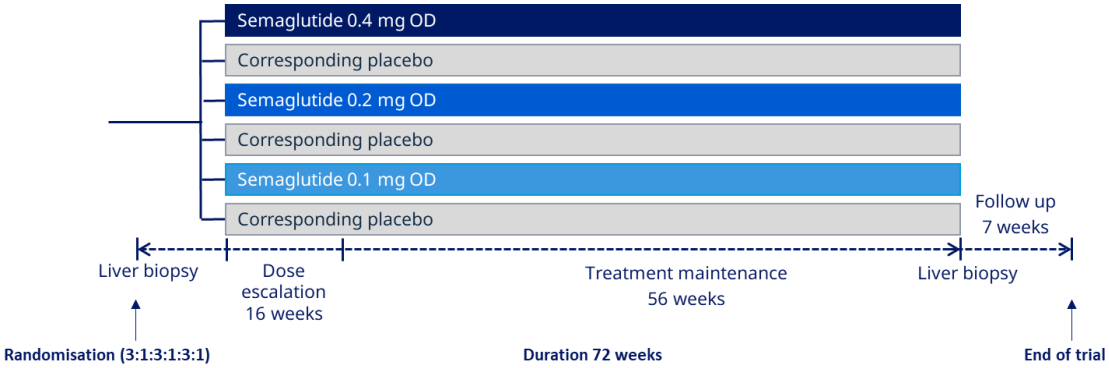
本申請では、4553 試験の Part 1 における有効性は、無作為割り付けされた最初の 800 例のデータに基づき評価され、一方、安全性評価は、中間データ cut-off date 時点で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を含む中間安全性解析対象集団〔SAS（interim）〕に基づいている。解析対象集団を含め、安全性評価に用いた解析方法については、2.7.4.1.1.6 項に詳細を示す。

4553 試験のデザインに関する詳細は、4553 試験（Module 5.3.5.1）及び Module 2.7.3.1.3 に示す。

2.7.4.1.1.4.2　　第 2 相試験－4296 試験

4296 試験は、生検により診断された肝硬変を有さない F1 から F3 の NASH 患者を対象に、セマグルチドの 1 日 1 回投与を検討する第 2 相用量設定試験である。320 例の被験者が、セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与又は各用量に対応するプラセボ 1 日 1 回皮下投与のいずれかに 3:3:3:1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた（図 2.7.4.1-2）。治験薬の投与には、ノボペン 4 ペン型注入器を用いた。予定投与期間は 72 週間とし、その後 7 週間の事後調査期間を設けた。

図 2.7.4.1-2　　試験デザイン－4296 試験



OD: once daily

4296 試験は、NASH 患者におけるセマグルチドの安全性評価における主要な基盤と考えることから、本概要では試験ごとのデータとして提示した。

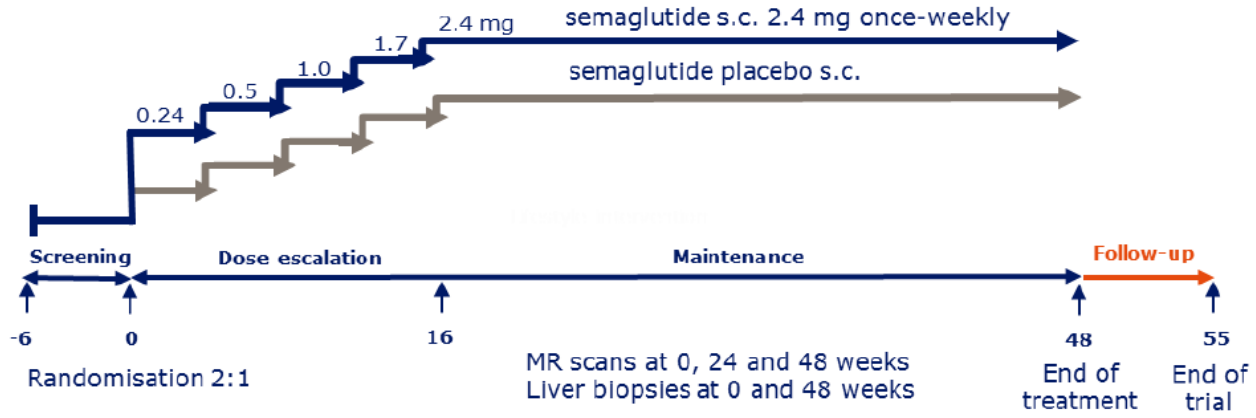
4296 試験での 1 日 1 回投与と 4553 試験での週 1 回投与を比較した曝露－反応解析は、2.7.4.2.1.8 項に示す。全体として、セマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回投与は、セマグルチド 2.4 mg の週 1 回投与と比較して大きな違いはなかった。

4296 試験のデザインに関する詳細は、4296 試験（Module 5.3.5.1）及び Module 2.7.3.1.3 に示す。

2.7.4.1.1.4.3　　第 2 相試験－4492 試験

4492 試験は、生検により診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象に、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果を検討する第 2 相試験である。71 例の被験者が、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与又はプラセボ週 1 回皮下投与のいずれかに 2:1 の割合で無作為に割り付けられた（図 2.7.4.1-3）。治験薬の投与には、PDS290 ペン型注入器を用いた。予定投与期間は 48 週間とし、その後 7 週間の事後調査期間を設けた。

図 2.7.4.1-3　　試験デザイン－4492 試験



MR: magnetic resonance, s.c.: subcutaneous

4492 試験は、F4c の NASH 患者のみを対象としており、本申請の NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の対象集団ではないことから、本概要及び申請においては補助的試験と位置付ける。しかしながら、NASH を有し重度の肝線維化が認められた患者では、代償性肝硬変（F4c）に進行する可能性があり、肝機能障害により医学的に脆弱であるため、本集団においてセマグルチド 2.4 mg の安全性を評価することは臨床的に意義があると考える。したがって、4492 試験のデータは、有害事象の総合評価（2.7.4.2.1 項）、肝障害を含む特定の注目すべき安全性領域の評価（2.7.4.2.2.5 項）、及び F4c の NASH 患者における安全性評価（2.7.4.5.2 項）において、補助的情報として含める。

4492 試験のデザインに関する詳細は、4492 試験（Module 5.3.5.1）に示す。

2.7.4.1.1.4.4　　臨床薬理試験－4381 試験

4381 試験は、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象に、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する臨床薬理試験である。67 例の被験者が、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与又はプラセボ 1 日 1 回皮下投与のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けられた。治験薬の投与には、ノボペン 4 ペン型注入器を用いた。予定投与期間は 72 週間とし、その後 7 週間の事後調査期間を設けた。

臨床薬理試験である 4381 試験は、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性評価において補助的試験と位置付ける。4381 試験のデータは、有害事象の総合評価（2.7.4.2.1 項）及び肝障害を含む特定の注目すべき安全性領域の評価（2.7.4.2.2.5 項）に補助的情報として含める。

4381 試験のデザインに関する詳細は、4381 試験（Module 5.3.4.2）及び Module 2.7.2.1.3.1 に示す。

2.7.4.1.1.4.5　サブグループにおける安全性データの評価

4553 試験の事前に規定したサブグループにおける安全性は、内因性民族的要因（2.7.4.5.1.1 項）及び外因性民族的要因（2.7.4.5.1.2 項）に基づいて評価する。F4c の NASH 患者における全体的な安全性は 2.7.4.5.2 項で評価する。

日本人集団と全集団の一貫性の評価については、2.7.4.5.1.3 項に示す。一貫性の評価に関する詳細は、Consistency report（Module 5.3.5.4）に示す。

2.7.4.1.1.5　安全性評価

本概要で評価したすべての安全性領域の概要（評価対象を含む）を表 2.7.4.1-2 に示す。個々の安全性領域の評価は、on-treatment 又は in-trial の観察期間のいずれかに基づいて行った（観察期間の定義は 2.7.4.1.1.6.1 項に示す）。ただし、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.1 及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.1 には両観察期間についてのデータを記載している。

安全性データの収集方法に関する情報は、表 2.7.4.1-2 に示す各項に記載する。実施された安全性評価に関する詳細は、個々の治験総括報告書の Appendix 16.1.1 又は Appendix 9.1.1（治験実施計画書）に示す。

転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象、妊娠及び他の重要な有害事象に関する叙述は、個々の治験総括報告書（Module 5）に記載しており、詳細については表 2.7.4.2-36 に示す。

表 2.7.4.1-2　評価した安全性領域の概要

Exposure (Section 2.7.4.1.2)			
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation**	**Observation period**
Exposure	2.7.4.1.2.1	Total exposure (phase 2 and 3): • All exposed subjects (N, PYE) Exposure over time: • Exposed subjects by month Exposure in subpopulations (trial 4553).	On-treatment
Evaluation of adverse events (Section 2.7.4.2.1)			
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation (all trials)**	**Observation period**
AEs Common AEs	2.7.4.2.1 2.7.4.2.1.4	All AEs, and AEs in: • ≥10% of subjects Trial 4553, AEs in: • ≥5% of subjects • ≥2% of subjects	On-treatment

Deaths	2.7.4.2.1.5	AEs with fatal outcome. Adjudication outcome. Case narratives	In-trial
SAEs	2.7.4.2.1.6	AEs reported as serious. Case narratives	On-treatment
AEs leading to change in trial product	2.7.4.2.1.7.1	AEs leading to premature discontinuation of trial product. Case narratives (except for gastrointestinal AEs)	On-treatment
	2.7.4.2.1.7.2	AEs leading to temporary discontinuation of trial product.	On-treatment
	2.7.4.2.1.7.3	AEs leading to dose reduction	On-treatment

Safety focus areas (Section 2.7.4.2.2)			
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation (trials 4553 and 4296)**	**Observation period**
Gastrointestinal disorders	2.7.4.2.2.4	Pre-defined MedDRA search. Case narratives for PT impaired gastric emptying (trial 4553).	On-treatment
Gallbladder-related disorders	2.7.4.2.2.6	Pre-defined MedDRA search. Data from event-specific form.	On-treatment
Acute pancreatitis	2.7.4.2.2.7	Pre-defined MedDRA search. Data from event-specific form. Laboratory data: lipase, amylase.	On-treatment
Cardiovascular disorders	2.7.4.2.2.8	Event-adjudication outcome. Pre-defined MedDRA search (trial 4553). Vital signs and physical examinations: • Pulse rate • Blood pressure (trial 4553) • ECG (trial 4296)	In-trial On-treatment
Neoplasms, incl. pancreatic cancer and medullary thyroid cancer (MTC)	2.7.4.2.2.9	Pre-defined MedDRA searches: • Overall neoplasms • Malignant neoplasms • Pancreatic cancer • MTC Data from event-specific form (trial 4296: neoplasms, trial 4553: malignant neoplasms).	In-trial
Hepatic disorders including potential DILI events	2.7.4.2.2.5	Pre-defined MedDRA search (all 4 trials): • Drug related hepatic disorders Data from event-specific form. Trial 4553: Event adjudication outcome. Case narratives (AEs and laboratory outliers) Two additional MedDRA searches: • Hepatic injury • Hepatic failure Laboratory data (all 4 trials):	In-trial for trial 4553/ on-treatment for trials 4296, 4492 and 4381

		ALT, AST, TBL, ALP, MELD score and INR, Albumin and thrombocytes (trials 4553 and 4492).	On-treatment for trial 4553/ on-treatment or in-trial[b] for trials 4296, 4492 and 4381
Acute renal failure	2.7.4.2.2.10	Pre-defined MedDRA search.[a] Laboratory data: Creatinine, eGFR Trial 4296: Relevant PTs from the SOCs renal and urinary disorders and surgical and medical procedures.	On-treatment
Hypoglycemia	2.7.4.2.2.11	Pre-defined MedDRA search.[a] Data from hypoglycaemic-episodes form (subjects with T2D).	On-treatment
Retinal disorders	2.7.4.2.2.12	Pre-defined MedDRA search. Data from event-specific form (trial 4553, subjects with T2D).	In-trial
Immunogenicity	2.7.4.2.2.13	Pre-defined MedDRA searches: • Allergic reactions • Injection Site Reactions Data on anti-semaglutide antibodies.	On-treatment In-trial
Psychiatric disorders	2.7.4.2.2.14	Pre-defined MedDRA search.[a] Trial 4296: SOC Psychiatric disorders	On-treatment
Rare events	2.7.4.2.2.15	Pre-defined MedDRA search. Case narratives	On-treatment
Medication errors, abuse and misuse, and overdose	2.7.4.2.2.16	Pre-defined MedDRA searches: • Medication errors • Overdose • Abuse/misuse Data form event-specific form.	On-treatment
Suspected transmission of infectious agents via trial product	2.7.4.2.2.17	Pre-defined MedDRA search.	On-treatment
COVID-19	2.7.4.2.2.18	Pre-defined MedDRA search.[a]	On-treatment

Clinical laboratory evaluation (Section 2.7.4.3) and Vital signs, physical findings and other evaluations related to safety (Section 2.7.4.4)			
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation (trials 4553 and 4296)**	**Observation period**
Clinical laboratory evaluations	2.7.4.3 2.7.4.3.3 2.7.4.3.4	Laboratory measurements (not covered under a safety focus area):	On-treatment

		• Haematology (haemoglobin, leucocytes, thrombocytes, erythrocytes, basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, neutrophils) • Biochemistry (ALT, AST, albumin, ALP, amylase, creatinine, eGFR, ferritin, INR, lipase, MELD, sodium, potassium, total bilirubin)	
Vital signs	2.7.4.4	Pulse rate, blood pressure and electrocardiogram[c] covered under safety focus area: Cardiovascular disorders.	On-treatment

Safety in special groups and situations (Section 2.7.4.5)			
Areas	**Section**	**Basis for the evaluation**	**Observation period**
Subpopulations	2.7.4.5.1.1	Intrinsic factors (trial 4553) – overview and summary of AEs by baseline: • Sex, age, race, ethnicity, diabetes status, glycaemic status, fibrosis stage, BMI, hepatic function and renal function	On-treatment
	2.7.4.5.1.2	Extrinsic factors (trial 4553) – overview and summary of AEs by: • Region, trial product pen-injector	On-treatment
	2.7.4.5.1.3	Consistency of Japanese population vs entire population.	On-treatment/ in-trial
Safety in NASH F4c	2.7.4.5.2	Overall safety evaluation of trial 4492.	
Drug interactions	2.7.4.5.3	Drug-drug interaction trials from NN9535	NA
Use in pregnancy and lactation	2.7.4.5.4	Pre-defined MedDRA searches (trial 4553): • Neonatal exposures via breast milk • Fertility disorders Data from pregnancy forms (trial 4296 and trial 4553). Case narratives	In-trial
Withdrawal and rebound	2.7.4.5.7	AEs reported after trial product permanently discontinued (trial 4553).	On-treatment
Effects on ability to drive and operate machinery	2.7.4.5.8	ADRs assessed as relevant for the ability to drive and operate machinery.	On-treatment
Technical complaints	2.7.4.5.9	AEs reported in relation to a technical complaint.	On-treatment

AE: adverse event; N: number of subjects; PYE: patient-years of exposure; SAE: serious adverse event; ECG: electrocardiogram; MTC: medullary thyroid cancer; DILI: drug-induced liver injury; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TBL: total bilirubin level; ALP: alkaline phosphatase; MELD: Model for End-stage Liver Disease; INR: international normalised ratio; eGFR: estimated glomerular filtration rate as per the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI)[23]; PT: preferred term; SOC: system organ class; T2D: type 2 diabetes; BMI: body-mass index; ADR: adverse drug reaction; UNL: upper limit of normal; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

a: MedDRA search only included for trial 4553; b: In-trial observation period was used for some laboratory assessments also evaluated as efficacy parameters (including ALT, AST, INR and albumin); c: trial 4296 only.

付録 2.7.4.7.3 では、次の事前に規定した、グループ化した基本語（PT）（腹痛、疲労、胃炎、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、心拍数増加、注射部位反応、胆嚢炎、異常感覚、腸閉塞）と、単一の基本語（腸閉塞、頭痛）について提示する。

2.7.4.1.1.5.1　イベント判定

4553 試験及び 4296 試験では、独立した外部のイベント判定委員会により、イベント判定の対象となる事象について盲検下で継続的に判定が行われた。いずれの試験においても、表 2.7.4.1-3 に示すように、イベント判定のために送付する有害事象を事前に規定した。治験実施計画書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1 及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.1.1〕に詳細を示す。

補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では、イベント判定の対象となる事象は設定されなかった。

表 2.7.4.1-3　イベント判定の対象となる有害事象－4553 試験及び 4296 試験

Events for adjudication	Trial 4553	Trial 4296
Death/Fatal event	X	X
Acute coronary syndrome	X	X
Cerebrovascular event (stroke and transient ischemic attack)	X	X
Heart failure requiring hospitalisation and urgent outpatient clinic visits due to heart failure	X	X
Hepatic decompensation	X	
Liver-induced MELD score ≥ 15[a]	X	
Hepatic event (potential DILI) [b]	X	
Acute pancreatitis		X

AE: adverse event; MELD: Model for End-stage Liver Disease; DILI: drug-induced liver injury.
a: Liver-induced MELD score ≥ 15 confirmed by central laboratory, not in scope for subjects treated with Vitamin K antagonists. b: Based on clinically significant laboratory assessments, as defined in Protocol, Section 10.2.2.

2.7.4.1.1.6　統計手法及びデータの提示

2.7.4.1.1.6.1　解析対象集団及び観察期間

ICH E9 ガイドライン [24] に従い、盲検解除の前に、治験実施計画書及び統計解析計画書において以下の解析対象集団を定義した。

解析対象集団

完了した臨床薬理試験及び第 2 相試験（4381 試験、4296 試験及び 4492 試験）について、以下の解析対象集団が事前に規定された：

- 最大の解析対象集団（FAS）には、無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。被験者は、無作為割り付けされた治験薬に従って FAS の評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）には、無作為割り付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。被験者は、実際に受けた治験薬に従って SAS の評価に寄与した。

4553 試験（Part 1）の中間評価にあたっては、表 2.7.4.1-4 に示すように、中間解析対象集団を FAS（interim）、FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）及び SAS（interim）として事前に定義した。詳細は、2.7.4.1.1.6.2 項及び 4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.9（統計解析計画書）に示す。

表 2.7.4.1-4　　中間解析対象集団－4553 試験

Population	**Trial 4553 – Part 1**	
	Intermediate stage	**Final stage**
Full analysis set (FAS)	The first 800 randomised subjects. Subjects are analysed according to the trial product they were randomised to receive. Referred to as '**FAS (interim)**'.	All randomised subjects.[a] Subjects are analysed according to the trial product they were randomised to receive. Referred to as '**FAS (interim, all randomised subjects)**'.
Safety analysis set (SAS)	All subjects assigned to trial treatment and who have received at least one dose of trial product. Subjects are analysed according to the trial product they actually received. Referred to as '**SAS (interim)**' for part 1.	

a: Recruited as part of the global trial.
Part 1 of trial 4553 employed a group sequential design to allow for regulatory filing after part 1, either based on the first 800 randomised subjects at week 72 (FAS [interim], intermediate stage) or awaiting that all randomised subjects have passed the scheduled date of the week-72 visit (FAS [interim, all randomised subjects], final stage).
The safety evaluations will be based on the analysis set 'SAS (interim)' and on-treatment observation period as the primary safety data cut.

観察期間

各試験のデータの安全性評価のために、2 つの観察期間を事前に設定した（4381 試験、4296 試験、4492 試験及び 4553 試験）：

- In-trial 観察期間は、被験者が本試験において追跡される期間と定義する。被験者の in-trial 観察期間は、無作為割り付け日から以下のいずれか早い日（両日を含む）までの期間とする：
  - 事後調査来院日（完了した試験については試験終了来院日、試験を中止した被験者については事後調査来院日）
  - 中間データ cut-off date 以前の最後の来院日（4553 試験のみ、2.7.4.1.1.6.2 項）
  - 被験者と最後にコンタクトを取った日（追跡不能例）
  - 死亡日
- On-treatment 観察期間は、被験者が治験薬の投与を受けている期間と定義する。On-treatment 観察期間は、治験薬の初回投与日から最終投与後の事後調査期間（又は 4553 試験の中間データ cut-off date 以前の最後の来院のいずれか早い方）までとし、最終投与後の事後調査期間は、以下の期間とする：
  - 有害事象、イベント判定の対象となる事象及び低血糖の評価については 7 週間（49 日）
  - 臨床検査、身体所見及び脈拍については 1 週間（7 日）

In-trial 観察期間及び on-treatment 観察期間の総期間は、それぞれ被験者の観察人年（PYO）及び被験者の曝露人年（PYE）で示される。観察期間により、各被験者のどのベースライン後のデータが評価に

寄与するかが決定される。さらに 4553 試験では、安全性評価には被験者のリスク人年（PYI）が使用され、リスク期間は無作為割り付けから最初のイベント発現又は観察期間終了までのいずれか早い方と定義される〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.9（統計解析計画書）〕。

本概要で提示する安全性評価は、主に on-treatment 観察期間に基づいているが、発症から診断までに長い時間がかかることが予想される特定の安全性領域については in-trial 観察期間を用いている。注目すべき安全性領域で用いた観察期間の概要は、表 2.7.4.1-2 に示す。

2.7.4.1.1.6.2　4553 試験の中間評価

4553 試験の安全性評価は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を含む本試験の Part 1 の中間評価データに基づいている〔SAS（interim）、表 2.7.4.1-4〕。

本概要では、中間データ cut-off date は 800 例目の被験者が 72 週に達した時点とした。したがって、中間 DBL の時点で 800 例が 72 週に到達する可能性があった。このうち一部の被験者はこの試験の Part 2 に進んでいるため、中間評価時点で 72 週よりも長い曝露期間を有する。データ cut-off 時点で曝露被験者は最大 1195 例であり、Part 1 期間中である残りの被験者についても SAS（interim）の評価対象とする。これらの被験者は、中間評価時点で 72 週よりも短い曝露期間となる。中間評価時点における SAS（interim）に含まれる被験者の曝露期間の平均値は 85.7 週であった（2.7.4.1.2.1 項）。

各被験者について、中間評価のためのデータ収集は、中間データ cut-off date 前の最後の来院時（すなわち、被験者ごとのデータ cut-off date）までとした。規定来院時に、治験実施医療機関又は治験責任医師は被験者と直接コンタクトを取り、忍容性及び安全性データの系統的な収集を徹底する。被験者ごとのデータ cut-off date 以降、全体の中間データ cut-off date までに発現した事象は、試験来院以外では必ずしも治験責任医師に報告されるとは限らないため、中間データベースから除外した。

被験者が追跡不能となった又は試験を中止した場合は、最後のコンタクト日を被験者ごとのデータ cut-off date として使用する。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　総曝露

NASH のセマグルチド 2.4 mg 臨床開発プログラムの、第 2 相及び第 3 相試験におけるセマグルチドの総曝露及び曝露された被験者数の概要を表 2.7.4.1-5 に示す。曝露は SAS〔4553 試験については SAS（interim）〕及び on-treatment 観察期間（7 週間の事後調査期間を含む）に基づいて評価された。

表 2.7.4.1-5　　総曝露及び被験者の内訳－SAS－4296 試験、4492 試験及び 4553 試験（中間評価）

	Sema 0.1 mg OD		Sema 0.2 mg OD		Sema 0.4 mg OD		Sema 2.4 mg		Total Sema		Placebo		Total	
	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE	N	PYE
Total exposed	80	115.4	78	105.8	81	114.2	847	1381.2	1086	1716.6	499	765.3	1585	4198.5
Trial														
NN9931-4296 (phase 2, F1-F3)	80	115.4	78	105.8	81	114.2	0	0.0	239	335.4	80	113.7	319	784.4
NN9931-4492 (phase 2, F4c)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	47	46.0	47	46.0	24	24.6	71	116.6
NN9931-4553 (phase 3, F2-F3)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	800	1335.3	800	1335.3	395	627.0	1195	3297.5

N: Number of subjects, OD: Once daily, OW: Once weekly, PYE: Person-years of exposure; F: fibrosis stage (F1-F4); F4c: compensated cirrhotic NASH (fibrosis stage F4); SAS: safety analysis set.
Data from trial 4553 are based on SAS (interim).

第 2 相及び第 3 相試験〔4296 試験、4492 試験及び 4553 試験（中間評価）〕において、1585 例が治験薬の投与を受け、その内訳はセマグルチド群 1086 例、プラセボ群 499 例であった（表 2.7.4.1-5）。On-treatment 観察期間におけるセマグルチドの総曝露は 1716.6 曝露人年（PYE）であった。これは、対象集団におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルを評価するのに十分であり、ICH E1 ガイドライン[25]の曝露要件を満たしていると考えられる。

各試験の月別曝露は、付録 2.7.4.7.1、表 7.1.2～7.1.4 に示す。進行中である 4553 試験の中間評価時点では、on-treatment 観察期間における SAS（interim）に含まれる被験者の曝露期間の平均値は 85.7 週であった〔4533 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.1.11〕。

臨床薬理試験である 4381 試験では、66 例が治験薬の投与を受け、うち 33 例にセマグルチド 0.4 mg が 1 日 1 回投与された〔4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 10.1〕。

中間評価時点の 4553 試験のデータに基づく内因性及び外因性民族的要因によるサブグループごとの曝露状況は、付録 2.7.4.7.1、表 7.1.5 に提示する。ベースライン時の肝線維化ステージ（F2 又は F3）では、セマグルチドへの曝露は F2 の被験者で 411.0 曝露人年、F3 の被験者で 924.2 曝露人年であった。ベースライン時の 2 型糖尿病の有無でみると、セマグルチドへの曝露は 2 型糖尿病を有する被験者で 749.3 曝露人年、2 型糖尿病を有さない被験者で 586.0 曝露人年であった。ベースライン時の体容量指数（BMI）については、セマグルチドへの曝露が最も多かったのは、ベースライン時の BMI が 35 kg/m^2 以上の集団であった。BMI が 27 kg/m^2 未満の被験者におけるセマグルチドへの曝露は 174.0 曝露人年であった。4553 試験では、2 種類のペン型注入器が用いられ、中間評価時点では、セマグルチドへの曝露期間は、PDS290 ペン型注入器（214.7 曝露人年）と比較して、DV3396 ペン型注入器（1120.6 曝露人年）で長かった。

4553 試験及び 4296 試験の日本人集団における曝露を 2.7.4.5.1.3 項に示す。

2.7.4.1.2.2　被験者の内訳

NASH のセマグルチド 2.4 mg 臨床開発プログラムの 4 つの試験について、被験者内訳の概要を以下に示す。完了したすべての試験（4296 試験、4492 試験及び 4381 試験）では、被験者の多くが計画通りに投与（85.1～90.1%）及び試験（85.1～95.8%）を完了した。進行中の 4553 試験では、予定されていた中間評価時点において、多くの被験者が試験への参加及び治験薬の投与を継続していた。これらのデータは、試験が適切に実施されたことを示しており、試験結果の安定性を裏付けるものである。

すべての試験において、スクリーニング不適格率は高かった（66.8～74.1%）。スクリーニング不適格率の高さは、主として、スクリーニングを受けた被験者の多くが NASH 及び肝線維化ステージの組織学的判定に関する選択基準を満たさなかったことによる。肝生検を実施しなかった 4381 試験では、スクリーニング不適格例の大部分は肝硬度又は肝脂肪量に関する選択基準に関連していた。

4553 試験〔FAS（interim）、800 例〕と 4296 試験（F2 及び F3 の被験者のみ）における被験者の内訳の比較については、Module 2.7.3.3.2 に示す。

2.7.4.1.2.2.1　第 3 相試験－4553 試験

中間 DBL 時点における 4553 試験の被験者の内訳の概要を表 2.7.4.1-6 に示す。1197 例が無作為割り付けされ〔FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）に相当〕、そのうち 1195 例が治験

薬の投与を受けた〔SAS（interim）〕。この試験の適格被験者数を達成するために、7600 例がスクリーニングされ、5284 例がスクリーニング不適格、1119 例が無作為割り付け前に同意を撤回した。このスクリーニング不適格率の高さ（69.5%）は、主に肝生検関連の選択基準を満たさない被験者に起因していた。無作為割り付け前に同意撤回をした被験者の数が多かったのは、主として、生検を必要とする要件や個人的な理由によるものであった。詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.1 に示す。

中間評価時点では、被験者の 87.6%が治験薬の投与を受けていた（すなわち、データ cut-off date 時点で曝露されていた、表 2.7.4.1-6）。4553 試験は継続中であるため、投与及び試験完了例数の評価は、この中間評価には適用されない。代わりに、中間 DBL 実施時点における治験薬投与の中止及び試験中止を表 2.7.4.1-6 に記載する。中止理由を問わず治験薬投与の中止を行った被験者の割合は、プラセボ群（18.5%）と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群（6.7%）で低かった。プラセボ群において、治験薬投与の中止理由として最も多く挙げられたのは「その他」に分類されるものであった。「その他」の理由には、上市されている GLP-1 受容体作動薬の開始を希望、プラセボ群に割り付けられたのではないかという疑念、肝臓の臨床検査値の悪化、被験者の転居、個人的理由、かかりつけ医又は他の担当医からの助言など、様々な理由が含まれた〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.1、Listing 9.2.1.2〕。また、試験中止を行った被験者の割合についても、プラセボ群（8.9%）と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群（3.9%）で低かった。詳細については、4553 試験（M 5.3.5.1）、Section 4.1 に示す。

表 2.7.4.1-6　　中間 DBL 時点における被験者の内訳－スクリーニング及び無作為割り付けされたすべての被験者－4553 試験

	Sema 2.4 mg	Placebo	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Screened			7600
Screening failures			5284 (69.5)
Withdrawn before randomisation			1119 (14.7)
Randomised	802	395	1197
Exposed	800 (99.8)	395 (100.0)	1195 (99.8)
Full analysis set (interim, all randomised subjects)	802 (100.0)	395 (100.0)	1197 (100.0)
Safety analysis set (interim)	800 (99.8)	395 (100.0)	1195 (99.8)
Exposed at cut-off date	729 (90.9)	320 (81.0)	1049 (87.6)
Premature trial product discontinuation	54 (6.7)	73 (18.5)	127 (10.6)
Adverse event(s)	23 (2.9)	15 (3.8)	38 (3.2)
Protocol deviation	3 (0.4)	4 (1.0)	7 (0.6)
Lost to follow-up	5 (0.6)	4 (1.0)	9 (0.8)
At the discretion of the investigator	1 (0.1)	4 (1.0)	5 (0.4)
Site closure	[redacted]		
Epidemic/Pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	22 (2.7)	44 (11.1)	66 (5.5)
Withdrawal from trial	31 (3.9)	35 (8.9)	66 (5.5)
Withdrawal by subject	22 (2.7)	26 (6.6)	48 (4.0)
Lost to follow-up	2 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.3)
Physician decision	3 (0.4)	2 (0.5)	5 (0.4)
Site closure	[redacted]		
Epidemic/Pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	3 (0.4)	6 (1.5)	9 (0.8)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects.
Exposed at cut-off date: subjects considered on treatment at time of interim data cut off. Premature trial product discontinuation covers primary reason for permanent discontinuation of trial product based on the end-of-treatment form. Temporary interruptions of trial product are not included in the table.

2.7.4.1.2.2.2　　第 2 相試験－4296 試験

4296 試験における被験者の内訳の概要を表 2.7.4.1-7 に示す。320 例が無作為に割り付けられ（FAS）、そのうち 319 例が治験薬の投与を受けた（SAS）。この試験の適格被験者数を確保するために、1227 例がスクリーニングされ、854 例がスクリーニング不適格と判定された。このスクリーニング不適格率の高さ（69.6%）は、主に被験者が肝生検関連の選択基準を満たさなかったことに起因していた〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.1.2〕。

投与を完了した被験者の割合は、投与群全体で 84.6～92.5%であり、セマグルチド 0.2 mg 群で最も低かった。試験を完了した被験者（すなわち、事後調査来院を実施した被験者）の割合は高く、また投与群間で大きな違いはなく、92.3～96.3%であった。

表 2.7.4.1-7　　被験者の内訳－4296 試験

semaglutide	0.1 mg N (%)	0.2 mg N (%)	0.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total 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					
Full analysis set	80 (100)	78 (100)	82 (100)	80 (100)	320 (100)
Safety analysis set	80 (100)	78 (100)	81 (98.8)	80 (100)	319 (99.7)
Completed treatment [2]	74 (92.5)	66 (84.6)	73 (89.0)	72 (90.0)	285 (89.1)
Premature treatment discontinuation	6 (7.5)	12 (15.4)	9 (11.0)	8 (10.0)	35 (10.9)
Primary reason	6 (7.5)	12 (15.4)	8 (9.8)	8 (10.0)	34 (10.6)
Adverse event	3 (3.8)	11 (14.1)	4 (4.9)	4 (5.0)	22 (6.9)
Treatment with other GLP-1 receptor agonists,SGLT-2 inhibitors or bolus (fast-acting) insulin	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 excluding deaths [3]	76 (95.0)	72 (92.3)	77 (93.9)	77 (96.3)	302 (94.4)
Completed treatment	74 (92.5)	66 (84.6)	73 (89.0)	72 (90.0)	285 (89.1)
Discontinued treatment	2 (2.5)	6 (7.7)	4 (4.9)	5 (6.3)	17 (5.3)
Withdrawal from trial or death	4 (5.0)	6 (7.7)	5 (6.1)	3 (3.8)	18 (5.6)
Primary reason					
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)

N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects
[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.

2.7.4.1.2.2.3　　補助的試験－4492 試験及び 4381 試験

4492 試験

第 2 相試験（4492 試験）における被験者の内訳については、4492 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.1 に詳細を示す。71 例が無作為に割り付けられ、セマグルチド 2.4 mg（47 例）又はプラセボ（24 例）のいずれかの投与を受けた。この試験の適格被験者数を達成するために、286 例がスクリーニングされ、191 例がスクリーニング不適格、さらに 24 例は投与群に割り付けられなかった。投与を完了した被験者の割合は、プラセボ群（95.8%）と比較してセマグルチド群（87.2%）でわずかに低く、投与中止の主な理由は有害事象又は COVID-19 であった。一方、試験を完了した被験者の割合は高く、投与群間で同程度であった（セマグルチド 2.4 mg 群：95.7%、プラセボ群：95.8%）。

4381 試験

第 1 相試験（4381 試験）における被験者の内訳については、4381 試験（Module 5.3.4.25.1）Section 10.1 に詳細を示す。67 例が無作為に割り付けられ、このうち 66 例にセマグルチド 0.4 mg（33 例）又はプラセボ（33 例）のいずれかが 1 日 1 回投与された。この試験の適格被験者数を達成するために、266 例がスクリーニングされ、197 例がスクリーニング不適格、さらに 2 例が無作為割り付け前に同意を撤

回したため、無作為割り付けが行われなかった。スクリーニング不適格例の大部分は、肝硬度又は肝脂肪量に関する選択基準に関連していた。試験を完了した被験者の割合は、プラセボ群（90.9%）と比較してセマグルチド群（79.4%）で低く、最も多かった主な中止理由は同意撤回であった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

NASH のセマグルチド 2.4 mg 臨床開発プログラムの 4 つの試験について、各試験における人口統計学的特性及びベースライン特性を以下の項に要約する。全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は、各試験において投与群間で概ね同様であった。試験間で比較すると、各試験の目的及び選択基準に従って各試験には異なる肝線維化ステージの被験者が含まれていたため、NASH という疾患に関して被験者の特性は異なっていた。4553 試験は F2 又は F3 の NASH 患者、4296 試験は F1～F3 の NASH 患者、4492 試験は F4c の NASH 患者、そして 4381 試験は肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした。肝線維化ステージ以外では、第 2 相及び第 3 相試験（4296 試験、4492 試験及び 4553 試験）の被験者の特性は全体的に大きな違いはなかった。全体として、これらの試験では男性よりも女性が多く、被験者の大部分は白人及び非ヒスパニック系／非ラテン系であり、年齢の平均値は 55～59.5 歳、BMI の平均値は約 35 kg/m^2 であった。被験者の半数以上はベースライン時に 2 型糖尿病を有していた。臨床薬理試験（4381 試験）では、女性よりも男性の方が多く、全員が欧州で組み入れられた白人であり、第 2 相及び第 3 相試験の被験者よりも軽度の腎機能障害を有する被験者が多かった。

2.7.4.1.3.1.1　第 3 相試験－4553 試験

4553 試験には、F2 又は F3 の NASH 患者が組み入れられた。4553 試験の被験者のベースライン特性は、FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）に基づいて表 2.7.4.1-8 に示す。全体として、ベースライン特性は 2 つの投与群間でバランスが取れており、治療の対象患者集団に合致していた。

被験者は男性（44.2%）よりも女性（55.8%）がやや多かった。被験者の大部分は白人（66.2%）で、非ヒスパニック系／非ラテン系（78.2%）であり、年齢の平均値は 55.9 歳、体重の平均値は 96.6 kg、BMI の平均値は 34.6 kg/m^2 であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.1.17〕。

被験者の大部分は肝線維化ステージが F3（78.6%）であり、F2 は 21.4%であった（治験実施計画書では F2 の被験者数を全体の約 20%と規定していた）。ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者は 55.8%であった。推算糸球体濾過量（eGFR）を用いた慢性腎臓病（CKD）の評価に基づくと [23]、被験者の大部分は正常な腎機能（70.3%）又は軽度の腎機能障害（25.6%）を有していた。NASH 患者集団では予想されたとおり、肝酵素アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）はわずかに高く、それぞれ 49.7%及び 68.1%の被験者で基準範囲上限の 1 倍超～3 倍以下の範囲の値を示した。

詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 4.4.1 に示す。

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及びベースライン特性（カテゴリカル変数）の要約－FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）－4553 試験

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	802		395		1197	
Age group (years)						
18<= to <45	120	(15.0)	83	(21.0)	203	(17.0)
45<= to <65	470	(58.6)	213	(53.9)	683	(57.1)
65<=	212	(26.4)	99	(25.1)	311	(26.0)
Sex						
Female	453	(56.5)	215	(54.4)	668	(55.8)
Male	349	(43.5)	180	(45.6)	529	(44.2)
Race						
American Indian or Alaska Native	6	(0.7)	1	(0.3)	7	(0.6)
Asian	215	(26.8)	111	(28.1)	326	(27.2)
Black or African American	8	(1.0)	3	(0.8)	11	(0.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White	531	(66.2)	261	(66.1)	792	(66.2)
Other	34	(4.2)	17	(4.3)	51	(4.3)
Missing	8	(1.0)	2	(0.5)	10	(0.8)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	145	(18.1)	76	(19.2)	221	(18.5)
Not Hispanic or Latino	627	(78.2)	309	(78.2)	936	(78.2)
Not Reported	25	(3.1)	8	(2.0)	33	(2.8)
Missing	5	(0.6)	2	(0.5)	7	(0.6)
Region						
Asia	200	(24.9)	103	(26.1)	303	(25.3)
Europe	217	(27.1)	86	(21.8)	303	(25.3)
North America	261	(32.5)	145	(36.7)	406	(33.9)
South America	73	(9.1)	34	(8.6)	107	(8.9)
Other	51	(6.4)	27	(6.8)	78	(6.5)
BMI group (kg/m^2)						
<25	52	(6.5)	24	(6.1)	76	(6.3)
25<= to <30	177	(22.1)	73	(18.5)	250	(20.9)
30<= to <35	249	(31.0)	114	(28.9)	363	(30.3)
35<=	323	(40.3)	183	(46.3)	506	(42.3)
Missing	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
Type 2 diabetes						
Yes	447	(55.7)	222	(56.2)	669	(55.9)
No	355	(44.3)	173	(43.8)	528	(44.1)
Trial product pen-injector						
DV3396	520	(64.8)	252	(63.8)	772	(64.5)
PDS290	280	(34.9)	143	(36.2)	423	(35.3)
Childbearing potential (only females)						
Yes	75	(9.4)	41	(10.4)	116	(9.7)
No	378	(47.1)	174	(44.1)	552	(46.1)

Classification of eGFR-CKD (mL/min/1.73m2)			
<30	[redacted]		
30<= to <60	38 (4.7)	7 (1.8)	45 (3.8)
60<= to <90	204 (25.4)	103 (26.1)	307 (25.6)
90<=	557 (69.5)	284 (71.9)	841 (70.3)
Missing	[redacted]		
Fibrosis stage (0-4)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	174 (21.7)	82 (20.8)	256 (21.4)
3	628 (78.3)	313 (79.2)	941 (78.6)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase			
<= 1xULN	377 (47.0)	182 (46.1)	559 (46.7)
> 1xULN to <=3xULN	398 (49.6)	197 (49.9)	595 (49.7)
> 3xULN to <=5xULN	26 (3.2)	16 (4.1)	42 (3.5)
> 5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	[redacted]		
Aspartate aminotransferase			
<= 1xULN	202 (25.2)	89 (22.5)	291 (24.3)
> 1xULN to <=3xULN	542 (67.6)	273 (69.1)	815 (68.1)
> 3xULN to <=5xULN	57 (7.1)	32 (8.1)	89 (7.4)
> 5xULN	[redacted]		
Missing			
Alkaline phosphatase			
<= 1xULN	773 (96.4)	377 (95.4)	1150 (96.1)
> 1xULN to <=2xULN	27 (3.4)	18 (4.6)	45 (3.8)
> 2xULN	[redacted]		
Missing			

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

2.7.4.1.3.1.2　第 2 相試験－4296 試験

4296 試験はベースライン時に F1～F3 の NASH 患者を対象とした。4296 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性について、4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2 に詳細を示す。

全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。試験対象集団の年齢の平均は 55 歳、これに対しセマグルチド 0.2 mg 群では 58 歳と高く、プラセボ群では 52 歳と低かった。18～64 歳が被験者の大部分（81.9%）を占めており、65～74 歳は 17.2%、75～84 歳は 0.9%であり、65～74 歳の被験者の割合は、セマグルチド 0.2 mg 群で最も高く（24.4%）、プラセボ群で最も低かった（12.5%）。

試験対象集団全体では、男性（39.4%）よりも女性（60.6%）の方が多かった。被験者の 50.9%が欧州、36.3%が北米、12.8%が日本から組み入れられた。被験者の大部分は白人（77.5%）又はアジア人（15.0%）であり、非ヒスパニック系／非ラテン系（82.2%）であった。ベースライン時の BMI の平均は 35.8 kg/m^2、体重の平均は 98.4 kg であり、被験者の約 62%がベースライン時に 2 型糖尿病を有していた。

約半数の被験者（49.4%）が肝線維化ステージ 3 であり、肝線維化ステージ 1 又は 2 の被験者はそれぞれ約 4 分の 1 ずつ（28.1%及び 22.5%）であった。選択基準に従いすべての被験者は NAS が 4 以上で

あり、NASH 患者集団で予想されるように、肝酵素は基準範囲と比較してわずかに上昇していた。腎機能（ベースラインの eGFR に基づく）は、被験者の 72.8%で正常であった。25.0%の被験者が軽度の腎機能障害を有しており、2.2%の被験者が中等度の腎機能障害を有していた。他の投与群と比較して、セマグルチド 0.2 mg 群では軽度の腎機能障害を有する被験者の割合が 37.2%とより高かった。eGFR の平均は 96 mL/min/1.73 m^2 で、投与群間で同程度であった。

2.7.4.1.3.1.3　補助的試験－4492 試験及び 4381 試験

4492 試験

4492 試験はベースライン時に F4c の NASH 患者を対象とした。第 2 相試験（4492 試験）に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性について、詳細は 4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.2 に示す。

全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。試験対象集団全体では、男性（31.0%）よりも女性（69.0%）の方が多かった。試験対象集団の年齢の平均は 59.5 歳であり、被験者の大部分は白人（87.3%）で、非ヒスパニック／非ラテン系（73.2%）であった。ベースライン時の BMI の平均は 34.9 kg/m^2、体重の平均は 96.4 kg であった。ベースライン時に約 75%の被験者が 2 型糖尿病を有していた。

選択基準に従いすべての被験者は肝線維化ステージ 4 であり、ほとんどの被験者は NAS が 5（36.6%）、4（32.4%）、又は 6（15.5%）であった。すべての被験者におけるベースラインのスコアの平均は、血清 Enhanced Liver Fibrosis（ELF）が 10.7、FIB-4 が 2.5、国際標準比（INR）が 1.10 であった。Ishak 線維化スコアは、77.5%の被験者が 6、21.1%の被験者が 5 であり、すべての被験者は Child-Pugh 分類のクラス A であった。肝酵素は、NASH 患者集団で予想されるように、基準範囲と比較してわずかに上昇していた。

4381 試験

4381 試験は、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした。臨床薬理試験（4381 試験）に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性について、詳細は 4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 10.2 に示す。

全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。試験対象集団全体では、女性（29.9%）よりも男性（70.1%）の方が多かった。被験者はすべて欧州で組み入れられた白人であり、年齢の平均値は 60.0 歳であった。ベースライン時の BMI の平均値は 34.4 kg/m^2、体重の平均値は 103.7 kg であった。被験者の 73.1%がベースライン時に 2 型糖尿病を有していた肝硬度〔磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）〕の幾何平均は 3.02 kPa であり、肝脂肪量〔磁気共鳴画像によるプロトン密度脂肪画分測定法（MRI-PDFF）により評価〕の幾何平均は 17.7%であった。ALT、AST 及びその他の肝関連のベースライン特性は、肝硬度が上昇した NAFLD 患者集団において予想される範囲内であった。

2.7.4.1.3.2　既往歴及び併発疾患

試験全体を通じて、既往歴とは、有害事象が収集される時点よりも前に被験者が経験した医学的事象と定義した。臨床的に重要であると治験責任医師が判断した既往歴、及び事前に規定された事象

は、ベースライン時に記録された。併発疾患とは、有害事象が収集される時点においてすでに存在していた疾患、又はスクリーニング手順もしくは治験薬投与前に実施したその他の試験手順の結果として認められたあらゆる疾患と定義した。

2.7.4.1.3.2.1　第 3 相試験－4553 試験

4553 試験では、関連する既往歴を治験責任医師が記録した。既往歴の一部として、NAFLD、糖尿病、心血管系疾患及びその手術、胆嚢疾患及びその手術、胃腸障害及び消化器系の新生物の既往歴に関する情報を体系的に収集した。スクリーニング時に糖尿病を有していた被験者については、眼疾患の既往歴に関する情報も収集された〔4553 試験（M 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1 （治験実施計画書）〕。

4553 試験の被験者について記録された既往歴及び併発疾患は、4553 試験（M 5.3.5.1）Section 4.4.2 に示す。4553 試験では、スクリーニング時にセマグルチド 2.4 mg 群の 52.7%、プラセボ群の 48.1%が既往歴を報告した。最も高頻度で報告された既往歴は、器官別大分類（SOC）の「外科および内科処置」（被験者全体の 33.3%）及び「感染症および寄生虫症」（被験者全体の 12.2%）であった。全体として、報告された既往歴は投与群間で大きな違いはみられなかった。

NASH 患者集団で予想されたように、最も高頻度で報告された併発疾患は、器官別大分類「肝胆道系障害」、「代謝および栄養障害」（基本語：2 型糖尿病、肥満、脂質異常症及び高脂血症を含む）及び「血管障害」（表 2.7.4.1-9）に分類されるものであった。全体として、報告された併発疾患は投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-9　スクリーニング時の併発疾患－最も高頻度で報告された器官別大分類（50%以上）及び基本語（5%以上）－概要－FAS（interim、すべての無作為割り付けされた被験者－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	802		395		1197	
Any illness	795	(99.1)	394	(99.7)	1189	(99.3)
Hepatobiliary disorders	749	(93.4)	370	(93.7)	1119	(93.5)
Non-alcoholic fatty liver	733	(91.4)	361	(91.4)	1094	(91.4)
Metabolism and nutrition disorders	684	(85.3)	337	(85.3)	1021	(85.3)
Type 2 diabetes mellitus	447	(55.7)	222	(56.2)	669	(55.9)
Obesity	211	(26.3)	95	(24.1)	306	(25.6)
Dyslipidaemia	195	(24.3)	87	(22.0)	282	(23.6)
Hyperlipidaemia	172	(21.4)	89	(22.5)	261	(21.8)
Hypercholesterolaemia	81	(10.1)	35	(8.9)	116	(9.7)
Vitamin D deficiency	70	(8.7)	42	(10.6)	112	(9.4)
Hyperuricaemia	52	(6.5)	33	(8.4)	85	(7.1)
Gout	44	(5.5)	21	(5.3)	65	(5.4)
Glucose tolerance impaired	37	(4.6)	22	(5.6)	59	(4.9)
Vascular disorders	500	(62.3)	252	(63.8)	752	(62.8)
Hypertension	490	(61.1)	248	(62.8)	738	(61.7)

N: Number of subjects, SOC: system organ class; PT: preferred term %: Percentage of subjects.
Table contains events reported as medical history/concomitant illness either not resolved or resolved after screening. Includes SOCs reported by >50% of subjects, and within those, PTs reported by >5% of subjects.
MedDRA version 27.0.

2.7.4.1.3.2.2　第 2 相試験－4296 試験

4296 試験の被験者について記録された既往歴及び併発疾患は、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.2.2 に示す。最も高頻度に報告された併発疾患は、器官別大分類「肝胆道系障害」（85.9～93.8%）、「代謝および栄養障害」（82.9～88.5%）及び「血管障害」（56.3～73.1%）であった。最も高頻度に報告された既往歴は、「外科および内科処置」（25.0～35.0%）、「感染症および寄生虫症」（8.8～15.4%）及び「良性、悪性および詳細不明の新生物」（5.0～14.1%）であった。投与群間で既往歴や併発疾患に特記すべき違いはなかった。

2.7.4.1.3.2.3　補助的試験－4492 試験及び 4381 試験

4492 試験の被験者について記録された既往歴及び併発疾患は、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.2.2 に示す。全体として、投与群間で既往歴又は併発疾患に特記すべき違いはなかった。最も高頻度に報告された併発疾患は、器官別大分類「代謝および栄養障害」（91.5%）、「血管障害」（83.1%）及び「肝胆道系障害」（73.2%）に分類されるものであった。最も高頻度に報告された既往歴は、器官別大分類「外科および内科処置」（43.7%）に分類されるものであった。

4381 試験の被験者について記録された既往歴及び併発疾患は、4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 10.2.2 に示す。全体として、ベースラインで報告された既往歴及び併発疾患について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。最も高頻度に報告された併発疾患は、器官別大分類「代謝および栄養障害」（98.5%）及び「血管障害」（83.6%）であった。報告された既往歴は、様々な器官別大分類及び基本語として報告されており、特定の器官別大分類又は基本語で多く報告されることはなかった。

2.7.4.1.3.3　併用薬剤

NAFLD 及び NASH は、内臓肥満、脂質異常症及びインスリン抵抗性などの代謝異常と密接に関連しており、肥満及び 2 型糖尿病の発症に先行することがある。さらに、肥満及び 2 型糖尿病の併発は、NASH における線維化の進行リスクを高める[26, 27]。NASH の治療選択肢は限られているため（Module 2.5.6.1.2）、本疾患集団における一般的な併用薬には、代謝性合併症の治療に使用される薬剤や、NASH に対して適応外で使用される薬剤が含まれる。NASH に対して適応外で使用される薬剤には、ビタミン E やピオグリタゾンがある[28]。

スクリーニングまでの期間に、NASH に対する承認された薬剤、ビタミン E 又はピオグリタゾンの投与量が安定していない被験者は、試験の組み入れから除外した（詳細は治験実施計画書で規定した）。

すべての試験において、最も多く併用されていた薬剤は、NASH に関連する合併症（脂質異常症、高血圧、2 型糖尿病など）の治療に使用される薬剤であった。

4553 試験では、無作為割り付け時にビタミン E を使用していた被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群では 6.2%、プラセボ群では 7.8%であった。無作為割り付け時にピオグリタゾンを使用していた被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群では 3.5%、プラセボ群では 3.8%であった〔4553 試験（M 5.3.5.1）、TFL Table 8.1.28〕。

4296 試験では、最大 5%の被験者（各投与群で 3 例又は 4 例）が無作為割り付け時にビタミン E を使用しており、各投与群で 1 例又は 2 例（セマグルチド 0.1 mg 群では 0 例）がピオグリタゾンを使用していた〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.2.3〕。

4492 試験では、セマグルチド群の被験者のうち 10.6%（5 例）が無作為割り付け時にビタミン E を使用していたのに対し、プラセボ群では 16.7%（4 例）が使用していた。無作為割り付け時にピオグリタゾンを使用していた被験者は、セマグルチド群では認められず、プラセボ群では 12.5%であった〔4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.2.3）。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　　背景及び評価方法

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルは、4553 試験及び 4296 試験の有害事象データに焦点を当てた試験ごとの評価に基づくものであり、4492 試験及び 4381 試験のデータによって補足される。試験デザインの概要は、表 2.7.4.1-1 及び 2.7.4.1.1.4 項に示す。

データの収集

試験実施中、有害事象は、有害事象に関する情報の標準化された収集を確保するため、「AE form」に記載された治験責任医師の報告から収集された。有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、好ましくない、意図しない、あらゆる徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病（新規発症又は悪化）のことである。

治験責任医師は、有害事象に関して以下を評価することとした：

- 重篤性（非重篤又は重篤）
- 重症度（軽度、中等度又は重度）
- 治験薬との因果関係（あり、可能性あり又はなし）
- 転帰（回復、軽快、回復したが後遺症あり、未回復、死亡又は不明）

各有害事象について、治験責任医師は治験薬に対する措置を以下のカテゴリーに従って報告することとした：投与の中断、投与の中止、投与量の減量、投与量の増量、投与量の変更なし、不明又は該当なし。治験責任医師は、有害事象について、特定のイベントフォームを用いた追加データ収集が必要かどうかを評価し、4553 試験及び 4296 試験については、イベント判定対象の有害事象かどうかも評価した（表 2.7.4.1-3）。

有害事象は、試験実施中に該当する MedDRA バージョンを用いてコーディングされ、以下のとおり、各試験の DBL 時点で利用可能な MedDRA バージョンに従って報告された：

- 4553 試験（中間 DBL）：MedDRA バージョン 27.0
- 4296 試験：MedDRA バージョン 22.1
- 4492 試験：MedDRA バージョン 24.0
- 4381 試験：MedDRA バージョン 22.1

治験薬に対する措置は、各有害事象について治験薬の投与中止、一時的な投与中断又は投与量の減量の 3 つのカテゴリーで要約した。完了した試験（4296 試験、4492 試験及び 4381 試験）については、試験終了時に要約し、進行中の試験（4553 試験）については、中間データ cut-off 時に要約した。

有害事象報告の詳細な定義は、Module 5 の各試験の治験総括報告書に含まれる治験実施計画書に提示する〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.1.1、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.1.1 及び 4381 試験（Module 5.3.4.2）、Appendix 16.1.1〕。

安全性データの評価

すべての安全性評価は SAS〔4553 試験においては SAS（interim）〕に基づいており（2.7.4.1.1.6.1 項）、表 2.7.4.1-2 に記載されているように、安全性評価は on-treatment 観察期間又は in-trial 観察期間に基づく。転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象、妊娠及びその他の特に注目すべき安全性領域に関する叙述は、Module 5 に含まれる各治験総括報告書内に提示しており、詳細は表 2.7.4.2-36 に示す。

各試験について、有害事象を少なくとも 1 件の事象を発現した被験者数、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者の割合、事象の発現件数及び単位時間あたりの発現件数〔曝露期間（PYE）あたり／観察期間（PYO）あたりの発現件数〕で要約した。本文中特記しない限りは、曝露期間（PYE）あたりの発現件数を「XX 件/人・年」と示す。さらに、4553 試験では、リスク時間あたりの発現件数〔リスク時間 100 人･年（PYI）あたりの発現件数〕も治験総括報告書内に提示している（2.7.4.1.1.6.1 項）。

GLP-1 受容体作動薬及び NASH におけるセマグルチド 2.4 mg に関連すると特定された注目すべき安全性領域の評価について、詳細は 2.7.4.2.2 項に示す。重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.5 項に示し、治験薬の投与中止に至った有害事象については 2.7.4.2.1.7.1 項に示す。

事前に規定したグループ化した基本語及び単一の基本語は、付録 2.7.4.7.3 に示す。

2.7.4.2.1.2　有害事象の要約

全体として、NASH のセマグルチド 2.4 mg 臨床開発プログラムの 4 つの臨床試験中に報告された有害事象は、他の適応症を対象としたセマグルチドの過去の臨床試験と一致していた。

試験全体を通して、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。この群間での違いは、主にセマグルチド群で胃腸障害の有害事象（主に基本語の悪心、下痢、便秘、嘔吐）を発現した被験者の割合が、プラセボ群と比較して高かったことに起因すると考えられた。これらの事象は主に非重篤で、軽度又は中等度であり、用量漸増期間中に発現した（2.7.4.2.1.3.4 項）。

4553 試験（中間評価）では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。4296 試験、4492 試験及び 4381 試験では、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。4296 試験では、重篤又は重度の有害事象、転帰が「未回復」の有害事象を発現した被験者の割合に関して、セマグルチド群間で用量相関性は認められなかった。試験全体を通じて、重篤な有害事象は複数の器官別大分類及び基本語にわたって報告されており、その大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定された（2.7.4.2.1.6 項）。

4 つの試験の実施中に、10 例の被験者が死亡した。このうち 9 例は 4553 試験の被験者であり、3 例はセマグルチド 2.4 mg 群、6 例はプラセボ群であった。残り 1 例は 4296 試験のセマグルチド 0.2 mg 1 日 1 回投与群であった。補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では死亡例は報告されなかった。試験全体を通して、特定の種類の事象が多く報告されることはなかったが、複数の死亡が心代謝性疾患又は悪性腫瘍に関連していた。すべての転帰「死亡」の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（2.7.4.2.1.5 項）。

4553 試験の中間評価時に、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。セマグルチド 2.4 mg による治療を中止した被験者の割合は、セマグルチドを用いた過去の第 3 相試験と比較して低かった[3, 4]。4296 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.2 mg 1 日 1 回投与群が他の投与群よりも高かった。補助的試験では、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ほとんどいなかった。試験全体を通して、有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、複数の器官別大分類にわたって報告された（2.7.4.2.1.7.1 項）。

2.7.4.2.1.3 有害事象の概要

2.7.4.2.1.3.1 4553 試験

4553 試験（中間評価）では、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルは、他の適応症を対象とした臨床試験で認められたセマグルチドの安全性プロファイルと一致し、GLP-1 受容体作動薬の既知の安全性プロファイルとも一致していた。4553 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

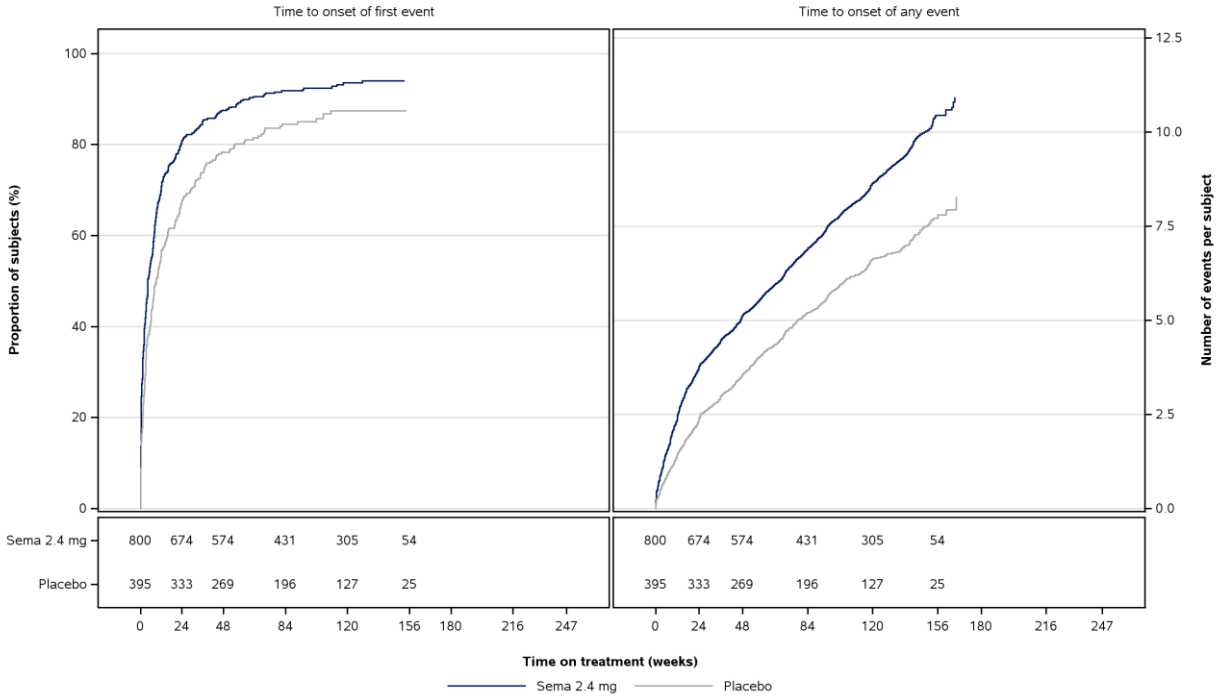
表 2.7.4.2-1 有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
PYE	1335.26			627.03		
All AEs	690 (86.3)	5436	407.1	311 (78.7)	1900	303.0
SAEs	104 (13.0)	159	11.9	51 (12.9)	77	12.2
Severe AEs	71 (8.9)	103	7.7	33 (8.4)	46	7.3
AEs leading to premature treatment discontinuation[a]	21 (2.6)	32	2.4	13 (3.3)	16	2.5

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; PYE: patient-years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
a: based on ‘drug withdrawn’ from AE form.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the TFL.

全体として、有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：86.3%及びプラセボ群：78.7%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：407.1 件/100 人・年及びプラセボ群：303.0 件/100 人・年）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。この群間での違いは、主にセマグルチド群で胃腸障害の有害事象（主に悪心、下痢、便秘、嘔吐）を発現した被験者の割合が高かったことに起因すると考えられた。セマグルチド 2.4 mg 群では、被験者の約 80%で用量漸増期間中に最初の有害事象が発現したが、いずれの投与群においても試験期間全体を通して有害事象の発現が認められた（図 2.7.4.2-1）。

図 2.7.4.2-1　　有害事象の発現頻度の経時推移－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



Left panel: Kaplan-Meier estimator. Numbers in the lower panels are number of subjects at risk. Plot includes events with onset at or before the scheduled follow-up visit. Right Panel: Mean Cumulative Function. Subjects are considered to be at risk until their first adverse event. Proportion of subjects with at least one adverse event and mean number of adverse events.

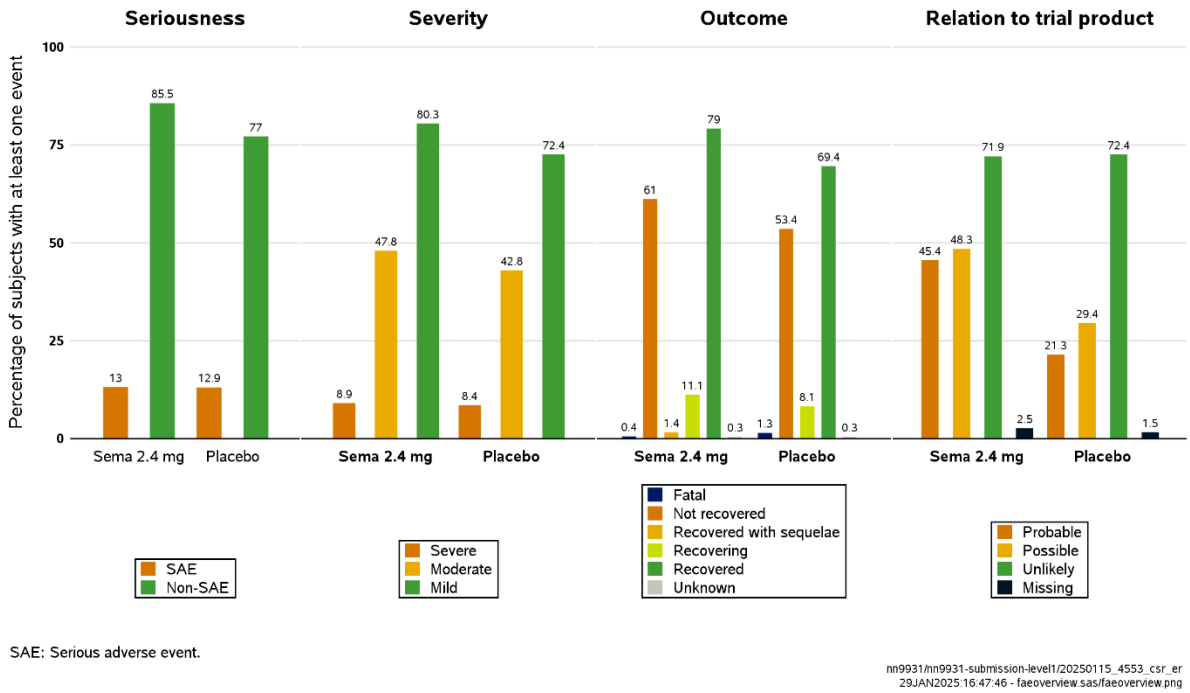
nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:48:54 - fpropsubj.sas/fpropsubjae.png

図 2.7.4.2-2 に示すように、両投与群において有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。報告された有害事象の中間評価時点の転帰は、主に「回復」又は「未回復」のいずれかであった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。有害事象の大部分は、両投与群において治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」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 2.4 mg 群で高かったが、これは主に胃腸障害の有害事象によるものであった。

試験期間中（in-trial 観察期間）に 9 例が死亡し、そのうち 3 例はセマグルチド 2.4 mg 群、6 例はプラセボ群であった（2.7.4.2.1.5 項）。すべての転帰「死亡」の有害事象は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は低く、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の被験者で大きな違いはなかった。2.7.4.2.1.7.1.1 項に示す。

図 2.7.4.2-2　　有害事象の要約プロットーon-treatment 観察期間ーSAS（interim）ー4553 試験



SAE: Serious adverse event.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:47:46 - faeoverview.sas/faeoverview.png

2.7.4.2.1.3.2　　4296 試験

4296 試験では、セマグルチド 1 日 1 回皮下投与（0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg）の安全性プロファイルは、他の適応症を対象としたセマグルチドの別試験及び GLP-1 受容体作動薬でよく知られている安全性プロファイル[3-7]と一致していた。4296 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

有害事象を発現した被験者の割合（各セマグルチド群：90.0～97.4%及びプラセボ群：83.8%）及び単位時間あたりの発現件数（各セマグルチド群：447.6～545.4 件/100 人・年及びプラセボ群：391.4 件/100 人・年）は、プラセボ群と比較して各セマグルチド群で高かった。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が最も高かったのは、セマグルチド 0.2 mg 群であった。

セマグルチド群とプラセボ群における有害事象を発現した被験者の割合の違いは、主にセマグルチド群で胃腸障害の有害事象（主に悪心、便秘,、下痢、嘔吐及び腹痛）を発現した被験者の割合が高かったことによると考えられる（2.7.4.2.2.4.3 項）。試験を通して、すべての投与群で有害事象が報告されたが、セマグルチド群では、80%以上の被験者で投与開始後 24 週以内に最初の事象が発現した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figure 14.3.1.3〕。

すべての投与群において、有害事象の大部分が非重篤、重症度は軽度であり、転帰は「回復」であった。セマグルチド群では、プラセボ群と比較して重篤な有害事象が多かった（セマグルチド群で 14.8～19.2%に対しプラセボ群で 10.0%）。重篤又は重度の有害事象を発現した被験者の割合、及び転帰が「未回復」の有害事象については、セマグルチド群間で明らかな用量相関性は認められなかっ

た。試験期間中に 1 例（セマグルチド 0.2 mg 群）が死亡したが（2.7.4.2.1.5 項）、本事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

治験責任医師により、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の割合は、プラセボ群（全有害事象の 20%）に対しセマグルチド群（全有害事象の約 31～46%）の方が高く、これは主に胃腸障害の有害事象によるものであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.2 mg 群（12.8%）がプラセボを含む他の投与群（3.8～5.0%）よりも高かった。セマグルチド群では、胃腸障害の有害事象が最も多い中止理由であった（1.3～7.7%）。一方、プラセボ群では胃腸障害の有害事象による中止例はなかった（2.7.4.2.1.7.1.2 項）。

表 2.7.4.2-2　有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD				Sema 0.2 mg OD				Sema 0.4 mg OD				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	80				78				81				80			
Observation time (years)	115.4				105.8				114.2				113.7			
Events	72	(90.0)	525	454.9	76	(97.4)	577	545.4	76	(93.8)	511	447.6	67	(83.8)	445	391.4
Seriousness																
Serious	12	(15.0)	18	15.6	15	(19.2)	24	22.7	12	(14.8)	17	14.9	8	(10.0)	8	7.0
Non-serious	71	(88.8)	507	439.3	74	(94.9)	553	522.8	74	(91.4)	494	432.8	67	(83.8)	437	384.4
Severity																
Severe	12	(15.0)	27	23.4	9	(11.5)	20	18.9	10	(12.3)	11	9.6	8	(10.0)	9	7.9
Moderate	40	(50.0)	129	111.8	39	(50.0)	126	119.1	41	(50.6)	108	94.6	39	(48.8)	105	92.4
Mild	67	(83.8)	369	319.7	76	(97.4)	431	407.4	71	(87.7)	392	343.4	66	(82.5)	331	291.2
Relationship to trial product																
Probable	22	(27.5)	46	39.9	34	(43.6)	89	84.1	36	(44.4)	111	97.2	16	(20.0)	22	19.4
Possible	36	(45.0)	119	103.1	48	(61.5)	159	150.3	45	(55.6)	126	110.4	30	(37.5)	67	58.9
Unlikely	66	(82.5)	357	309.3	67	(85.9)	326	308.2	60	(74.1)	272	238.3	65	(81.3)	351	308.8
Missing	3	(3.8)	3	2.6	3	(3.8)	3	2.8	2	(2.5)	2	1.8	4	(5.0)	5	4.4
Outcome																
Fatal	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
Not recovered	38	(47.5)	92	79.7	45	(57.7)	113	106.8	40	(49.4)	81	71.0	41	(51.3)	89	78.3
Recovered with seq.	2	(2.5)	2	1.7	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
Recovering	3	(3.8)	3	2.6	3	(3.8)	4	3.8	7	(8.6)	7	6.1	5	(6.3)	17	15.0
Recovered	72	(90.0)	428	370.8	73	(93.6)	459	433.9	75	(92.6)	422	369.7	59	(73.8)	336	295.6
Unknown	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	1	(1.3)	2	1.8
Leading to premature treatment discontinuation																
Yes	3	(3.8)	3	2.6	10	(12.8)	23	21.7	4	(4.9)	6	5.3	4	(5.0)	4	3.5
No	71	(88.8)	522	452.3	76	(97.4)	554	523.7	74	(91.4)	505	442.4	67	(83.8)	441	387.9

Leading to premature treatment discontinuation, reflects subjects/events with ‘Drug withdrawn’ as action taken to trial drug. E: Number of events, N: Number of subjects with at least one adverse event, OT: 'On-treatment', R: Event rate per 100 years of exposure ('on-treatment'). seq.: Sequelae, %: Percentage of subjects with at least one adverse event

2.7.4.2.1.3.2.1 ベースラインで F2 又は F3 の被験者における有害事象

4296 試験では、生検により診断された肝硬変を有さない F1 から F3 の NASH 患者が対象とされたが、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の予定対象集団は F2 又は F3 の NASH 患者である。4296 試験の F2 又は F3 の被験者を試験対象集団全体と比較すると、有害事象と重篤な有害事象の両方で同様の結果が得られた。F2 又は F3 の被験者では、有害事象が発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 87.7～96.6%であったのに対し、プラセボ群では 84.5%であり、試験対象集団全体で得られた結果と同様であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.2 mg 群が他の投与群よりも高く、この点も試験対象集団全体の成績と一致していた。

F2 又は F3 の被験者における器官別大分類（付録 2.7.4.7.2、図 7.2.81）及び基本語（表 2.7.4.2-7）別にみた有害事象及び重篤な有害事象の発現パターンは、全集団における傾向と同様であった。

ベースライン時に F2 又は F3 であった被験者における有害事象の詳細については、治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 14.3.1.81～14.3.1.85〕に示す。

2.7.4.2.1.3.3 補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）

4492 試験

4492 試験では、F4c の NASH 患者に対するセマグルチド 2.4 mg の投与は安全で忍容性が良好であり、認められたセマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、他の患者集団における GLP-1 受容体作動薬の安全性プロファイルと一致していた。

全体として、有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 89.4%及びプラセボ群で 79.2%、単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド群で 630.5 件/100 人・年及びプラセボ群で 345.1 件/100 人・年であった。セマグルチド群における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、主に胃腸障害の有害事象の発現に起因すると考えられた。2 つの投与群における有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。少ない発現件数に基づくものであるが、プラセボ群と比較すると、セマグルチド群ではやや重度の有害事象が多く認められた。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 12.8%（6 例）、プラセボ群で 8.3%（2 例）であった。セマグルチド群における重篤な有害事象には、器官別大分類「胃腸障害」に含まれるもの、及び複数の器官別大分類にわたって報告された単一の基本語によるものが含まれ、特定の事象が多く発現することはなかった。本試験では、肝関連の重篤な有害事象の発現は認められなかった。発現したすべての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。本試験では、死亡例及び妊娠例の報告はなかった。

4381 試験

4381 試験では、有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 93.9%及びプラセボ群で 87.9%、単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド群で 464.0 件/100 人・年及びプラセボ群で 303.3 件/100 人・年であった。セマグルチド群における有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、主に胃腸障害の有害事象の発現に起因すると考えられた。

両投与群の有害事象の大部分は、試験開始から 24 週以内に主に発現しており、非重篤かつ軽度又は中等度で、転帰は「回復」又は「軽快」であった。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、少数の被験者に基づくデータではあるが、セマグルチド群で 12.1%及びプラセボ群で 9.1%であった。転帰「死亡」の有害事象の発現は認められなかった。セマグルチド群の 1 例の被験者が重篤な有害事象により試験を中止した。治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.4　肥満症でのセマグルチド 2.4 mg との比較

全体として、4553 試験の全集団に基づく NASH 患者に対するセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルは、肥満症を対象としたセマグルチド（ウゴービ）のこれまでの臨床試験で得られたプロファイル [3-5] と同様であった。4553 試験及び 4296 試験で検討した、日本人集団と全集団における安全性の結果の一貫性については 2.7.4.5.1.3 項に示す。

NASH を対象としたセマグルチド 2.4 mg と肥満症を対象としたセマグルチド 2.4 mg（ウゴービ [3-5]）の安全性データとの間にはいくつかの相違が認められた。これらの違いは、NASH を対象としたセマグルチド 2.4 mg の臨床試験プログラムに組み入れられた新しい集団の評価とともに以下に記載する。新たな安全性上の懸念は認められていない。

4553 試験（中間評価）とウゴービ [3-5] の臨床開発プログラムにおける有害事象の発現状況は概ね同様であった。4553 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数は両投与群で少なく、セマグルチド 2.4 mg 群で認められた胃腸障害の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ウゴービ [3, 4] と比較して低かった。

4553 試験（中間評価）では、米国糖尿病学会（ADA）2023 分類 [29] で定義されるレベル 3 の重大な低血糖が、セマグルチド 2.4 mg 群の被験者のうち、ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者の 2.2%で認められた。この割合は、肥満症開発プログラムのセマグルチド 2.4 mg 群の 2 型糖尿病を有する被験者でこれまでに報告された割合よりも高かった [3-5]（2.7.4.2.2.11.2 項）。

NASH 患者集団においては、肝臓に対する安全性が非常に重要であると考えられる。F1 から F4 までの NASH 患者が含まれた、セマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラム（NN9931）の 4 つの試験において、肝臓の安全性に関連する懸念は認められなかった。4553 試験（中間評価）では、肝障害に関連する有害事象が発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（2.7.4.2.2.5.2 項）。セマグルチド 2.4 mg を用いたこれまでの臨床開発プログラムでは、生検で診断された NASH 患者は積極的に組み入れられていなかったため、4553 試験では肝線維化ステージ（F2 対 F3）別に全体的な安全性プロファイルを評価した（2.7.4.5.1.1.3 項）。肝線維化ステージ又は肝機能に関連するその他の内因性民族的要因を考慮した NASH のサブグループ解析では、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

ベースラインの BMI が 27 kg/m^2 未満の被験者は、肥満症を対象としたセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムには含まれていない。そのため、全体的な安全性プロファイルを、ベースラインの BMI（27 kg/m^2 未満及び 27 kg/m^2 以上）別に評価した。4553 試験の結果に基づくと、BMI が 27 kg/m^2 未満の被験者について新たな安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.1.1.4 項）。

以上のことから、NASH を対象としたセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムにおいて、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.4.1 10%以上の被験者に報告された器官別大分類及び基本語別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 4553 試験

器官別大分類別の有害事象

4553 試験（中間評価）における器官別大分類別の有害事象の概要を図 2.7.4.2-3 に示す。

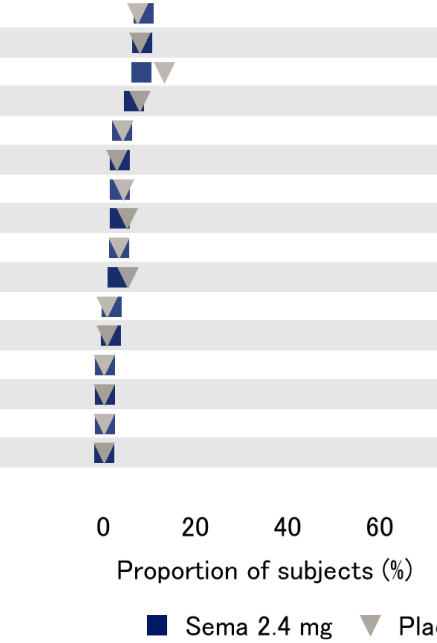
予測されたように、最も高頻度で報告された有害事象は、器官別大分類「胃腸障害」に含まれるものであり、セマグルチド 2.4 mg 群では、プラセボ群と比較して、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が高かった（セマグルチド 2.4 mg 群の 69.5%に対しプラセボ群で 46.8%）。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」及び「神経系障害」の有害事象も高頻度に報告された（いずれかの投与群で被験者の 20%以上）。

胃腸障害を除き、各器官別大分類における有害事象を発現した被験者の割合は、全体的に投与群間で大きな違いはなかった。

高頻度に報告された基本語（いずれかの投与群で 10%以上の被験者から報告された基本語）については次の項に、5%以上及び 2%以上の被験者から報告された基本語についてはそれぞれ 2.7.4.2.1.4.2 項及び 2.7.4.2.1.4.3 項に記載する。

図 2.7.4.2-3　　器官別大分類別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



System organ class	Sema 2.4 mg N	%	R	Placebo N	%	R
胃腸障害	556	(69.5)	185.7	185	(46.8)	72.2
感染症および寄生虫症	357	(44.6)	51.3	184	(46.6)	62.2
筋骨格系および結合組織障害	205	(25.6)	23.0	90	(22.8)	22.3
一般・全身障害および投与部位の状態	181	(22.6)	19.7	73	(18.5)	16.1
神経系障害	169	(21.1)	21.6	90	(22.8)	22.5
代謝および栄養障害	169	(21.1)	16.5	68	(17.2)	15.0
皮膚および皮下組織障害	134	(16.8)	12.7	53	(13.4)	12.1
傷害、中毒および処置合併症	123	(15.4)	13.0	55	(13.9)	11.8
臨床検査	118	(14.8)	14.4	61	(15.4)	14.8
腎および尿路障害	69	(8.6)	6.7	25	(6.3)	4.8
精神障害	69	(8.6)	6.8	29	(7.3)	5.4
眼障害	66	(8.3)	7.0	31	(7.8)	6.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	(8.1)	5.8	52	(13.2)	10.8
血管障害	52	(6.5)	4.4	31	(7.8)	6.2
耳および迷路障害	31	(3.9)	3.1	16	(4.1)	2.9
肝胆道系障害	28	(3.5)	2.4	11	(2.8)	1.9
生殖系および乳房障害	28	(3.5)	2.7	17	(4.3)	3.0
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）	28	(3.5)	2.4	20	(5.1)	4.3
血液およびリンパ系障害	26	(3.3)	2.3	13	(3.3)	2.7
心臓障害	24	(3.0)	2.9	21	(5.3)	4.1
内分泌障害	13	(1.6)	1.0	3	(0.8)	0.6
免疫系障害	12	(1.5)	1.2	3	(0.8)	0.5
外科および内科処置	2	(0.3)	0.1	0		
製品の問題	2	(0.3)	0.1	0		
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(0.3)	0.1	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.1)	0.1	0		

%: Percentage of subjects with at least one event, N: Number of subjects with at least one event, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 2.4 mg.

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:37:29 - faesummary.sas/faesummarysoc_4553.png

基本語別の有害事象

基本語別で最も高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群の 10%以上の被験者が報告）の概要を図 2.7.4.2-4 に示す。

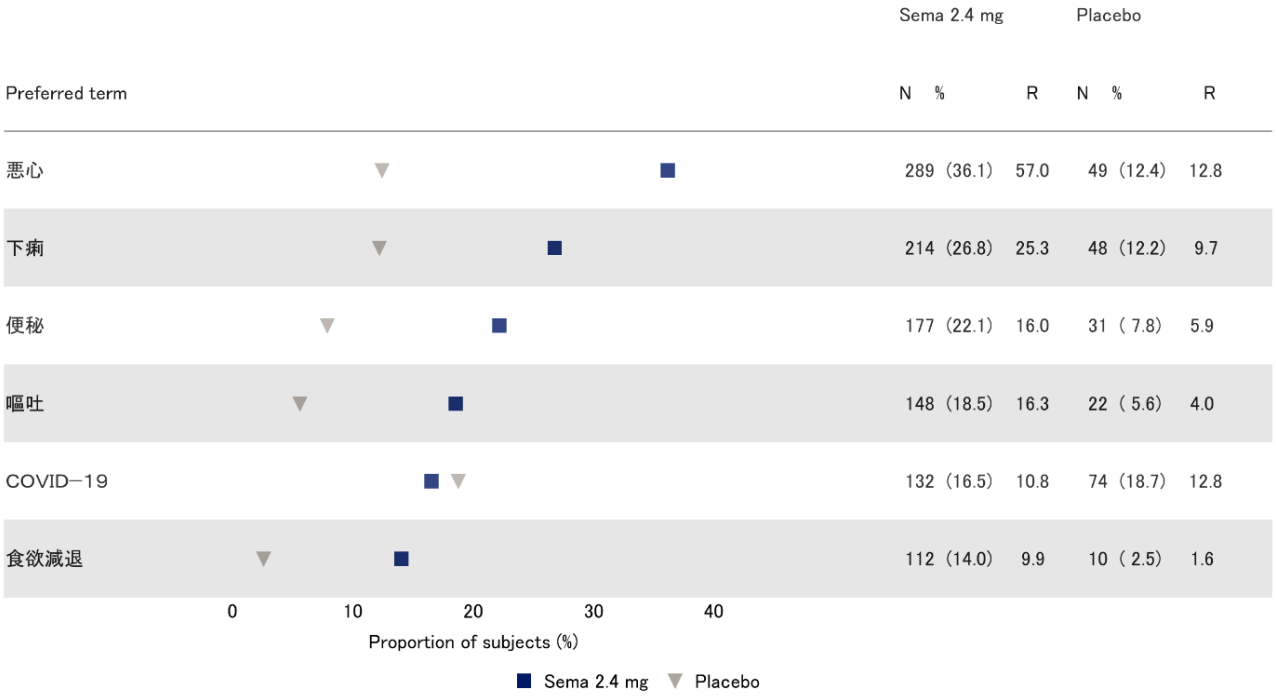
最も高頻度で報告された有害事象のうち、器官別大分類「胃腸障害」に含まれる悪心、下痢、便秘、嘔吐は、いずれもプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で多く報告された（セマグルチド群で 18.5～36.1%に対してプラセボ群で 5.6～12.4%）。セマグルチド及び GLP-1 受容体作動薬クラス全般において、これらの事象はよく知られている。

器官別大分類「代謝および栄養障害」に分類される食欲減退は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で多く報告された（セマグルチド 2.4 mg 群で 14.0%に対しプラセボ群で 2.5%）。食欲減退は、中枢神経に対するセマグルチドの直接作用だと考えられており、肥満症に対するセマグルチドの作用機序の一部であると考えられている [16-18]。

全体として、10%以上の被験者が報告した有害事象の大部分は、非重篤で軽度であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.16〕。

胃腸障害の有害事象と COVID-19 は、いずれも 4553 試験の注目すべき安全性領域に含まれており、それぞれ 2.7.4.2.2.4.2 項及び 2.7.4.2.2.18 項でさらに詳しく記載する。

図 2.7.4.2-4　最も高頻度（10%以上）に報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



%: Percentage of subjects with at least one event, N: Number of subjects with at least one event, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 2.4 mg.

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:38:06 - faesummarypt10.sas/faesummarypt10.4553.png

2.7.4.2.1.4.1.2　4296 試験

器官別大分類別の有害事象

4296 試験における器官別大分類別の有害事象の概要を図 2.7.4.2-5 に示す。

予測されたように、すべての投与群で最も高頻度で報告された有害事象は、器官別大分類「胃腸障害」に含まれるものであり、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（セマグルチド群で 63.8～76.9%に対しプラセボ群で 45.0%）。

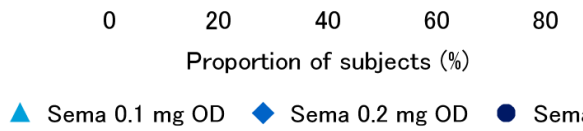
器官別大分類「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「臨床検査」に含まれる有害事象も、すべての投与群において高頻度で報告された（いずれの投与群においても被験者の 20%以上）。また、これらの有害事象を発現した被験者の割合は、投与群を通じて同様であった。

以下の器官別大分類に含まれる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く、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」については、セマグルチド群で 12.3～21.8%に対しプラセボ群で 7.5%、「良性、悪性および詳細不明の新生物」については、セマグルチド群で 6.3～7.4%に対しプラセボ群で 2.5%であった。新生物に関連する有害事象は、その大部分が良性、非重篤であり、軽度であった。セマグルチド 0.1 mg 群及び 0.2 mg 群で悪性新生物が 3 件報告された。これらの新生物は異なる臓器に発生しており、治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定した。新生物は、4296 試験の注目すべき安全性領域に含まれており、2.7.4.2.2.9.3 項でさらに詳しく記載する。

器官別大分類「腎および尿路障害」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低かった（セマグルチド群で 7.4～8.8%に対しプラセボ群で 15.0%）。その他の器官別大分類に含まれる有害事象については、発現した被験者の割合に大きな違いはなかった。

図 2.7.4.2-5　　器官別大分類別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

System organ class	Sema 0.1 mg OD N	%	R	Sema 0.2 mg OD N	%	R	Sema 0.4 mg OD N	%	R	Placebo N	%	R
胃腸障害	51	(63.8)	132	60	(76.9)	193	55	(67.9)	167	36	(45.0)	67.7
感染症および寄生虫症	44	(55.0)	67.6	38	(48.7)	81.3	31	(38.3)	51.7	36	(45.0)	58.9
神経系障害	23	(28.8)	33.8	22	(28.2)	41.6	25	(30.9)	31.5	22	(27.5)	36.1
筋骨格系および結合組織障害	22	(27.5)	28.6	21	(26.9)	30.3	23	(28.4)	34.2	21	(26.3)	42.2
代謝および栄養障害	22	(27.5)	22.5	26	(33.3)	28.4	23	(28.4)	29.8	23	(28.8)	22.9
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(30.0)	29.5	26	(33.3)	35.9	22	(27.2)	28.0	22	(27.5)	34.3
傷害、中毒および処置合併症	23	(28.8)	26.9	10	(12.8)	13.2	14	(17.3)	14.0	10	(12.5)	15.0
臨床検査	18	(22.5)	32.1	23	(29.5)	32.1	13	(16.0)	21.0	20	(25.0)	26.4
皮膚および皮下組織障害	10	(12.5)	11.3	17	(21.8)	19.9	10	(12.3)	12.3	6	(7.5)	7.9
精神障害	5	(6.3)	6.9	5	(6.4)	4.7	8	(9.9)	9.6	8	(10.0)	11.4
眼障害	2	(2.5)	1.7	6	(7.7)	6.6	7	(8.6)	6.1	4	(5.0)	5.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(17.5)	18.2	8	(10.3)	8.5	7	(8.6)	6.1	15	(18.8)	17.6
心臓障害	3	(3.8)	4.3	2	(2.6)	2.8	6	(7.4)	5.3	2	(2.5)	4.4
腎および尿路障害	7	(8.8)	6.1	6	(7.7)	7.6	6	(7.4)	5.3	12	(15.0)	11.4
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）	5	(6.3)	5.2	5	(6.4)	4.7	6	(7.4)	5.3	2	(2.5)	1.8
肝胆道系障害	2	(2.5)	2.6	5	(6.4)	8.5	5	(6.2)	5.3	2	(2.5)	2.6
血管障害	9	(11.3)	8.7	7	(9.0)	7.6	5	(6.2)	5.3	7	(8.8)	6.2
外科および内科処置	2	(2.5)	1.7	2	(2.6)	1.9	3	(3.7)	2.6	0		
耳および迷路障害	5	(6.3)	4.3	2	(2.6)	2.8	2	(2.5)	1.8	4	(5.0)	3.5
血液およびリンパ系障害	4	(5.0)	3.5	3	(3.8)	4.7	1	(1.2)	0.9	5	(6.3)	5.3
生殖系および乳房障害	5	(6.3)	4.3	4	(5.1)	4.7	1	(1.2)	1.8	6	(7.5)	7.9
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1	(1.2)	0.9	0		
内分泌障害	0			2	(2.6)	1.9	1	(1.2)	0.9	2	(2.5)	1.8
免疫系障害	4	(5.0)	3.5	3	(3.8)	2.8	1	(1.2)	0.9	1	(1.3)	0.9



▲ Sema 0.1 mg OD　◆ Sema 0.2 mg OD　● Sema 0.4 mg OD　▼ Placebo

Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 0.4 mg OD
N: Number of subjects with at least one event, %:percentage of subjects with at least one event, R: events per 100 years of exposure

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:50:37 - faesummary.sas/faesummarysoc_4296.png

基本語別の有害事象

基本語別で最も高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群の 10%以上の被験者が報告）の概要を図 2.7.4.2-6 に示す。F2 及び F3 の被験者集団のみで最も高頻度で報告された有害事象の概要は図 2.7.4.2-7 に示し、2.7.4.2.1.3.2.1 項において要約し、試験対象集団全体と比較する。

最も高頻度で報告された有害事象のうち、悪心、便秘、食欲減退、下痢、嘔吐、腹痛（器官別大分類：「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」）は、いずれもプラセボ群と比較してセマグルチド群で多く報告された。基本語の腹部膨満及び消化不良を発現した被験者の割合は、他の投与群と比較してセマグルチド 0.2 mg 群で高かった。胃腸障害の有害事象は、4296 試験では注目すべき安全性領域に含まれており、2.7.4.2.2.4.3 項に詳細を示す。

その他の高頻度で報告された有害事象（背部痛、上咽頭炎、関節痛及び疲労）を報告した被験者の割合は、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

図 2.7.4.2-6　最も高頻度（10%以上）で報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

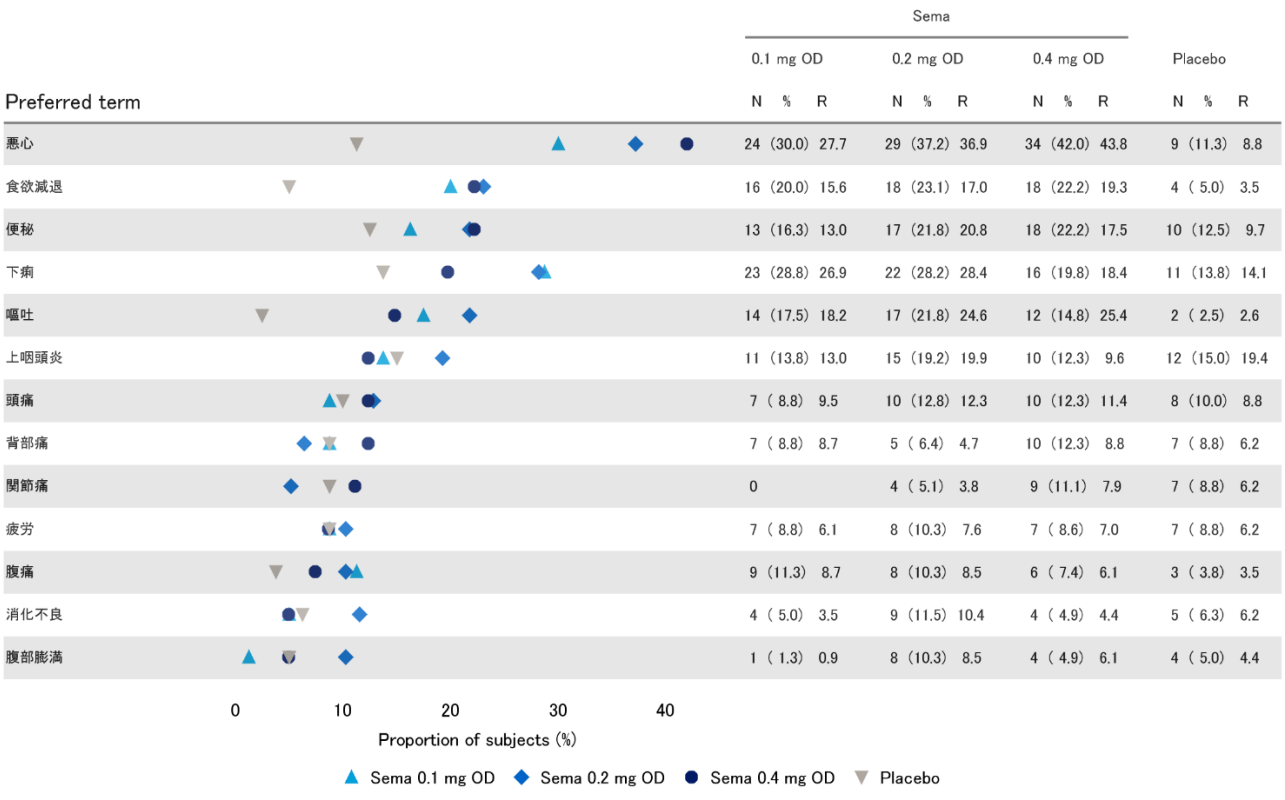
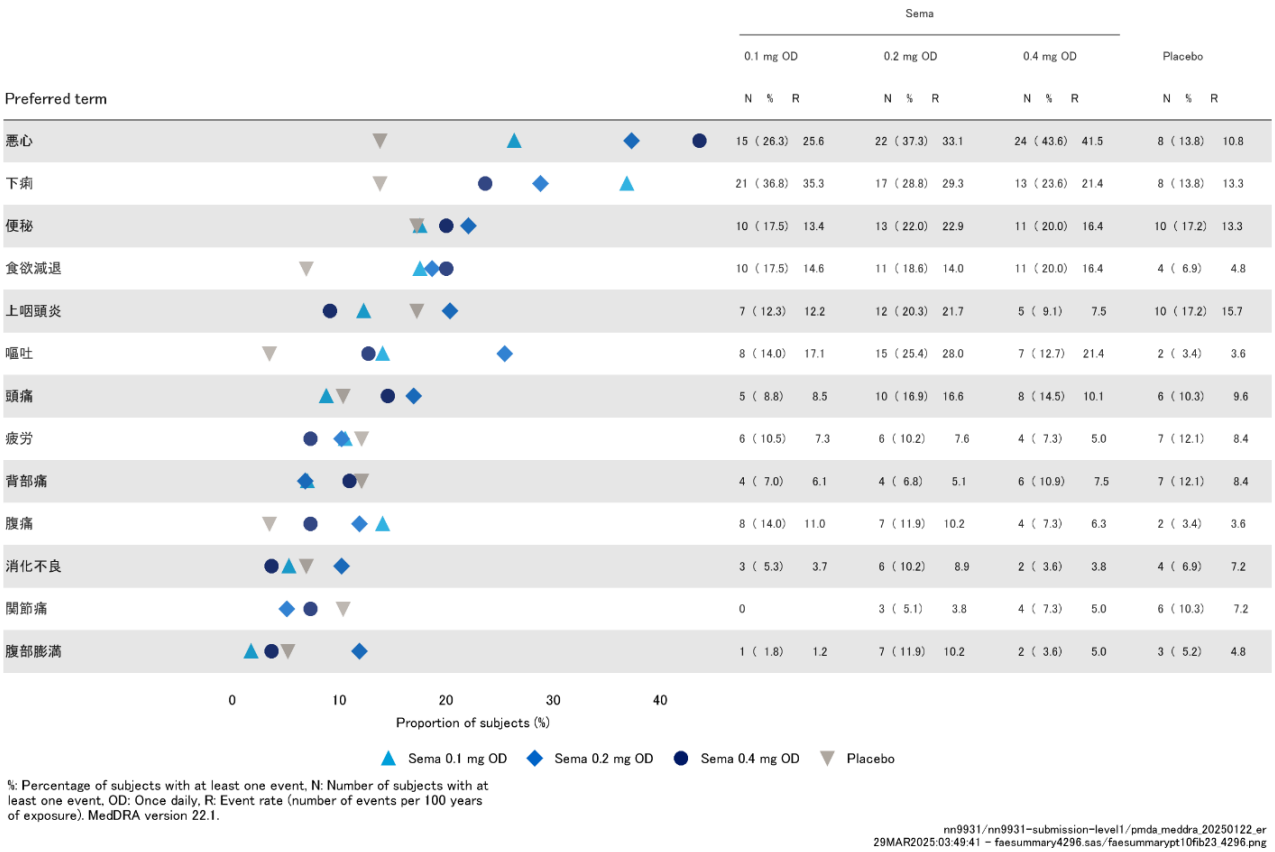


Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 0.4 mg OD
N: Number of subjects with at least one event, %:percentage of subjects with at least one event, R: events per 100 years of exposure
nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:50:47 - faesummary.sas/faesummarypt10_4296.png

AE: adverse event; PT: preferred term; SAS: safety analysis set.
PTs reported by ≥10% of the subjects in any treatment group.

図 2.7.4.2-7　　最も高頻度（10%以上）で報告された有害事象（基本語別）－ベースラインで F2 又は F3 の被験者－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験



AE: adverse event; PT: preferred term; SAS: safety analysis set.
PTs reported by ≥10% of the subjects in any treatment group.

2.7.4.2.1.4.2　　5%以上の被験者で報告された基本語別の有害事象－4553 試験

4553 試験（中間評価）において、いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された有害事象を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.23 に示す。いずれかの投与群で 10%以上の被験者で報告された有害事象は、2.7.4.2.1.4.1.1 項に記載する。これらに加えて、セマグルチド 2.4 mg 群において、5%以上の被験者で報告され、かつ、プラセボ群と比較して高い割合で報告された基本語は以下のとおりであった：

- 消化不良：セマグルチド 2.4 mg 群（7.6%）、プラセボ群（2.8%）
- 腹部膨満：セマグルチド 2.4 mg 群（7.5%）、プラセボ群（3.5%）
- 胃食道逆流性疾患：セマグルチド 2.4 mg 群（7.4%）、プラセボ群（1.5%）
- おくび：セマグルチド 2.4 mg 群（5.3%）、プラセボ群（0.8%）
- 背部痛：セマグルチド 2.4 mg 群（6.1%）、プラセボ群（4.1%）
- 頭痛：セマグルチド 2.4 mg 群（8.0%）、プラセボ群（6.3%）
- 疲労：セマグルチド 2.4 mg 群（8.9%）、プラセボ群（5.3%）

プラセボ群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群で多くの被験者から報告された基本語の大部分は、GLP-1 受容体作動薬においてよく知られた副作用であった。

胃腸障害は最も高頻度で報告された有害事象であり、セマグルチド及び GLP-1 受容体作動薬クラス全般でよく知られている。胃腸障害は 4553 試験の注目すべき安全性領域に含まれており、2.7.4.2.2.4.2 項でさらに詳しく記載する。

基本語の頭痛及び疲労は、それぞれ器官別大分類の「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれ、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。いずれの事象も、セマグルチド（ウゴービ [3, 4]）では既知のものである。単一の基本語である頭痛については、付録 2.7.4.7.3、表 7.3.12 にも示す。

器官別大分類の「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる基本語の背部痛は、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。事象の大部分は非重篤であり、すべて軽度又は中等度であった。大部分の事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定され、治験薬投与の中止には至らず、約半数が転帰「回復」であった。セマグルチド 2.4 mg 群では、1 件の重篤な有害事象〔背部痛（悪化）〕の発現が認められた。この事象による用量の変更は行われず、転帰は「回復」であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。この重篤な有害事象に関する叙述は、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

2.7.4.2.1.4.3　補助的試験で報告された比較的よくみられる有害事象

肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした 4381 試験、F4c の NASH 患者を対象とした 4492 試験の 2 つの補助的試験では、いずれの投与群においても被験者の 10%以上から報告された有害事象はすべて非重篤な事象であり、その大部分は軽度又は中等度であった。最も高頻度に報告された基本語は、悪心、下痢、嘔吐及び食欲減退であった。詳細については、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.1.2.1 及び 4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.1.2.1 に示す。

2.7.4.2.1.4.4　2%以上の被験者が報告した基本語別の有害事象－4553 試験

4553 試験（中間評価）において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された有害事象を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.22 に示す。いずれかの投与群で 10%以上又は 5%以上の被験者が報告した有害事象は、2.7.4.2.1.4.1.1 項及び 2.7.4.2.1.4.2 項にそれぞれ記載している。これらに加えて、セマグルチド 2.4 mg 群において、2%以上の被験者で報告され、かつ、プラセボ群と比較して高い割合で報告された基本語を以下に示す。

プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で多く報告された基本語の大部分は、GLP-1 受容体作動薬のよく知られた副作用であるか、又はセマグルチドの作用機序に関連すると考えられるものであった。これらには以下の事象が含まれる：

- 鼓腸：セマグルチド 2.4 mg 群（3.6%）、プラセボ群（2.5%）
- 脱毛症：セマグルチド 2.4 mg 群（3.0%）、プラセボ群（0.5%）（単一の基本語である脱毛症について付録 2.7.4.7.3、表 7.3.11 に示す）
- リパーゼ増加：セマグルチド 2.4 mg 群（2.5%）、プラセボ群（1.0%）（注目すべき安全性領域である急性膵炎の 2.7.4.2.2.7.4 項に示す）
- 体重減少：セマグルチド 2.4 mg 群（4.4%）、プラセボ群（0.8%）

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その他の基本語には、以下の事象が含まれる：

- 胃腸炎：セマグルチド 2.4 mg 群（4.0%）、プラセボ群（1.8%）
- 筋痙縮：セマグルチド 2.4 mg 群（2.5%）、プラセボ群（1.0%）
- 不眠症：セマグルチド 2.4 mg 群（4.1%）、プラセボ群（1.8%）
- 転倒：セマグルチド 2.4 mg 群（2.1%）、プラセボ群（0.8%）

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に含まれる基本語である胃腸炎は、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。すべての事象は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬投与の中止に至った事象はなかった。事象の大部分は 4553 試験の中間評価時には転帰「回復」であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

器官別大分類の「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる基本語である筋痙縮は、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。すべての事象は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬投与の中止に至った事象はなかった。事象の大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

器官別大分類の「傷害、中毒および処置合併症」に含まれる基本語の転倒は、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。治験薬の投与中止に至った 1 件の重篤な有害事象を除くすべての事象は非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。重篤な有害事象に関する叙述は、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。重度と報告された 1 件を除き、すべての事象は軽度又は中等度であった。すべての事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定され、4553 試験の中間評価時において大部分の事象の転帰は「回復」であった。

基本語の不眠症は、注目すべき安全性領域である精神障害に含まれており、2.7.4.2.2.14.2 項に詳細を記載する。

2.7.4.2.1.5　死亡

死亡は、NASH 開発プログラムにおけるセマグルチド 2.4 mg の 4 つの臨床試験〔4553 試験（中間評価）、4296 試験、4492 試験及び 4381 試験〕に基づいて評価した。臨床試験の詳細については、2.7.4.1.1.4 項に示す。

死亡は、4 つの臨床試験すべてにおいて、治験責任医師が報告した転帰「死亡」の有害事象に基づいて評価した。4553 試験及び 4296 試験では、イベント判定にも基づいて評価した（2.7.4.1.1.5.1 項）。イベント判定委員会では、すべての死亡について、その原因が心血管、肝臓、又はその他の原因によるものか分類し、さらに死因（例：心突然死、悪性腫瘍）を確定するために判定を行った。イベント判定委員会が死因を特定できなかった死亡は、原因不明の死亡と分類することとした。

In-trial 観察期間中に発現したすべての死亡について、試験ごとに以下のとおり評価する。

セマグルチド 2.4 mg の NASH 開発プログラムにおける 4 試験のうち 2 試験で、10 件の転帰「死亡」の有害事象が報告された。

- 4553 試験（中間評価）では、治験薬を投与された被験者のうち 9 例〔セマグルチド群 3 例（3 件）、プラセボ群 6 例（9 件）〕が死亡した。事象を発現した被験者の割合及び観察期間（PYO）あたりの発現件数はセマグルチド 2.4 mg 群でそれぞれ 0.4%及び 0.2 件/100 人･年、プラセボ群でそれぞれ 1.5%

及び 1.3 件/100 人･年であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.3.1、TFL Table 8.3.1.26〕。

- 4296 試験では、セマグルチド 0.2 mg を 1 日 1 回投与した被験者 1 例が死亡した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.2.1〕。

補助的試験である 4492 試験及び 4381 試験では死亡例は報告されなかった〔4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.2.1 及び 4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.2.1〕。

死亡に関連する詳細は、表 2.7.4.2-3 に示す。一覧表には、治験責任医師及びイベント判定委員会が報告した情報が含まれる。すべての転帰「死亡」の事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。[redacted]

表 2.7.4.2-3　NASH 臨床開発プログラムにおけるセマグルチド 2.4 mg のすべての死亡例の一覧－NN9931

Trial/ Subject ID/ Sex/Age/BMI/ Treatment/ (Case no.)	Investigator-reported information: PT/ Onset day (period)	EAC-reported information: Outcome/Cause of death/ Day of death (period)	Other relevant details (investigator-reported)
Trial 4553			
Trial 4553/ 170004/ F/6[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Cardiac arrest/ 821 (IT)	[redacted]	• MH: hypertension, hyperlipidaemia, hepatomegaly, elevated liver function, previous hepatitis C and obesity. • [redacted]: AE #15, hepatic failure (day 812), see 表 2.7.4.2-7 • Concomitant medication: doxycycline for Rocky Mountain Spotted Fever (tickborne illness) • Hospitalised with symptoms of generalised weakness and jaundice.
Trial 4553/ 422006/ F/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Breast cancer metastatic/ 78 (OT)	[redacted]	• MH: T2D and dyslipidaemia. • Family History: breast cancer • Diagnosed with breast cancer with lung nodules and liver metastases.
Trial 4553/ 465001/ M/6[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Death/ 409 (OT)	[redacted]	• MH: T2D, hypertension and dyslipidemia. • Subject was found dead at home. • Autopsy was not done. • No recent changes/illness in the subject's life prior to death. • No further information available.
Trial 4553/ 514001/ F/3[redacted]/5[redacted]/ [redacted]	Cardiac failure/ 206 (OT)	[redacted]	• MH: hypertension, obesity and hypopituitarism • Subject died spontaneously at home.

Trial/ Subject ID/ Sex/Age/BMI/ Treatment/ (Case no.)	**Investigator-reported information: PT/ Onset day (period)**	**EAC-reported information: Outcome/Cause of death/ Day of death (period)**	**Other relevant details (investigator-reported)**
Trial 4553/ 592011/ F/6[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Myelodysplastic syndrome with excess blasts/ 420 (OT) Vulval cancer recurrent/ 747 (IT)	[redacted]	• MH: cancer vulva • Diagnosis of myelodysplastic syndrome with excess blast 1 and worsening of the condition approximately one year after initial diagnosis. • Bleeding due to recurrence of cancer vulva.
Trial 4553/ 732001/ M/6[redacted]/4[redacted]/ [redacted]	Brain oedema/ 295 (OT) Skull fracture base/ 295 (OT)	[redacted]	• MH: T2D, hypertension, atherosclerosis of the cerebral and precerebral arteries, cerebrovascular disease, dyslipidaemia, mixed encephalopathy I and Stroke. • The patient was found unconscious and hospitalised in coma.
Trial 4553/ 771003/ F/4[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	COVID-19 pneumonia/ 77 (OT)	[redacted]	• MH: T2D, hypertension and hypothyroidism. • Patient was hospitalised due to COVID-19 and died on the same day.
Trial 4553/ 778002/ M/6[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Acute coronary syndrome/ 338 (OT) Pulmonary oedema/ 339 (OT)	[redacted]	• MH: T2D and dyslipidaemia • Hospitalised with symptoms of cough and breathing difficulties.
Trial 4553/ 816003/ F/7[redacted]/2[redacted]/ [redacted]	Philadelphia positive acute lymphocytic leukaemia/ 141 (OT)	[redacted]	• MH: hypertension, dyslipidaemia and pollinosis. • Diagnosed with Philadelphia positive acute lymphatic leukaemia and died due to multi-organ failure.
Trial 4296			
Trial 4296/ 124019/ F/6[redacted]/4[redacted]/ Sema 0.2 mg OD/ (640771)	Sudden death/ 115 (OT)	Cardiovascular death/ Sudden cardiac death/ 115 (OT)	• MH: coronary artery disease and myocardial infarction.

BMI: body-mass index (at baseline); age: age at baseline (years); F: female; IT: in-trial; M: male; MH: medical history; NA: not applicable; OD: once daily; OT: on-treatment; T2D: type 2 diabetes; EAC: Event Adjudication Committee; PT: preferred term; AE: adverse event.
No events of death were reported in the supportive trials (trials 4492 and 4381).

要約すると、4553 試験の中間評価時点で、セマグルチド 2.4 mg 群で 3 例及びプラセボ群で 6 例の 9 例の死亡が報告された。[redacted]

[redacted] 4296 試験では 1 例が死亡した（セマグルチド 0.2 mg 1 日 1 回投与群）。試験全体で、特定の事象が多く発現することはなかったが、複数の死亡は、心代謝性疾患又は悪性腫瘍に関連していた。2 つの補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では死亡例は報告されていない。

2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　第 3 相試験におけるその他の重篤な有害事象－4553 試験

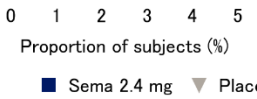
4553 試験（中間評価）では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：13.0%及びプラセボ群：12.9%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：11.9 件/100 人・年及びプラセボ群：12.3 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の両群において、半分以下の事象が重度であった。両群ともに、被験者の大部分は重篤な有害事象の転帰は「回復」であり、「未回復」であった被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。転帰「死亡」の事象は、9 例（セマグルチド 2.4 mg 群で 3 例、プラセボ群で 6 例）で報告された（2.7.4.2.1.5 項）。事象の大部分は、治験薬との因果関係は「なし」と判定され、治験薬投与の中止には至らなかった。

器官別大分類別に示した重篤な有害事象の概要は、図 2.7.4.2-8 に示す。最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に含まれるものであった。「胃腸障害」に関連する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 2.4 mg 群で高かった。全体として、重篤な有害事象は複数の基本語にわたって報告されており、各基本語は被験者の 0.5%以下で報告された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.13〕。

注目すべき安全性領域に関連する重篤な有害事象は、2.7.4.2.2 項の各項に示す。すべての重篤な有害事象に関する叙述は、治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3〕に示す。

図 2.7.4.2-8　　器官別大分類別の重篤な有害事象－要約プロット－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

System organ class	Sema 2.4 mg N	%	R	Placebo N	%	R
感染症および寄生虫症	22	(2.8)	1.9	10	(2.5)	2.4
胃腸障害	20	(2.5)	1.9	6	(1.5)	1.0
筋骨格系および結合組織障害	13	(1.6)	1.1	6	(1.5)	1.0
傷害、中毒および処置合併症	11	(1.4)	1.0	5	(1.3)	0.8
神経系障害	11	(1.4)	0.8	5	(1.3)	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	(1.3)	0.7	8	(2.0)	1.8
腎および尿路障害	9	(1.1)	0.7	4	(1.0)	0.6
心臓障害	7	(0.9)	0.7	4	(1.0)	0.6
代謝および栄養障害	5	(0.6)	0.4	2	(0.5)	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(0.5)	0.4	2	(0.5)	0.3
眼障害	4	(0.5)	0.4	1	(0.3)	0.3
臨床検査	4	(0.5)	0.4	1	(0.3)	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(0.4)	0.2	6	(1.5)	1.0
生殖系および乳房障害	3	(0.4)	0.3	1	(0.3)	0.2
肝胆道系障害	2	(0.3)	0.1	2	(0.5)	0.5
血管障害	2	(0.3)	0.1	1	(0.3)	0.2
血液およびリンパ系障害	1	(0.1)	0.1	0		
耳および迷路障害	1	(0.1)	0.1	0		
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.1)	0.1	0		
内分泌障害	1	(0.1)	0.1	0		
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.1)	0.1	0		
免疫系障害	1	(0.1)	0.1	0		
精神障害	0			2	(0.5)	0.3



%: Percentage of subjects with at least one event, N: Number of subjects with at least one event, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 2.4 mg.

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:37:46 - faesummary.sas/fsaesummarysoc_4553.png

2.7.4.2.1.6.2　　4296 試験におけるその他の重篤な有害事象

4296 試験では、重篤な有害事象は、セマグルチド群の 14.8～19.2%、プラセボ群の 10%で発現した（表 2.7.4.2-2）。

投与群全体で、重篤な有害事象は複数の器官別大分類にわたって報告された。すべての投与群で最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、「感染症および寄生虫症」（計 7 例 10 件）及び「胃腸障害」（すべてセマグルチド群で計 8 例 8 件）に含まれる事象であった。本試験で報告された重篤な有害事象の大部分は単一の事象として報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。すべての投与群において、試験期間を通じて、重篤な有害事象が報告された。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、5 件であった。これらの 5 件の重篤な有害事象は、異なる器官別大分類に含まれる単一の基本語であり、共通点はなかった。

注目すべき安全性領域に関連する重篤な有害事象の評価は、2.7.4.2.2 項の各項に示す。叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1、Section 14.3.3）に示す。

図 2.7.4.2-9　　器官別大分類別の重篤な有害事象－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

System organ class	Sema 0.1 mg OD N	%	R	Sema 0.2 mg OD N	%	R	Sema 0.4 mg OD N	%	R	Placebo N	%	R
胃腸障害	2	2.5	1.7	2	2.6	1.9	4	4.9	3.5	0		
筋骨格系および結合組織障害	0			1	1.3	0.9	3	3.7	2.6	1	1.3	0.9
感染症および寄生虫症	2	2.5	2.6	2	2.6	3.8	2	2.5	1.8	1	1.3	0.9
肝胆道系障害	1	1.3	1.7	1	1.3	1.9	1	1.2	0.9	0		
傷害、中毒および処置合併症	0			0			1	1.2	0.9	2	2.5	1.8
心臓障害	0			0			1	1.2	0.9	1	1.3	0.9
神経系障害	0			3	3.8	3.8	1	1.2	1.8	0		
内分泌障害	0			0			1	1.2	0.9	0		
免疫系障害	0			0			1	1.2	0.9	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			4	5.1	3.8	1	1.2	0.9	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	1.3	0.9	0			1	1.3	0.9
眼障害	0			1	1.3	0.9	0			0		
血液およびリンパ系障害	0			1	1.3	0.9	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.3	1.7	1	1.3	0.9	0			0		
腎および尿路障害	0			2	2.6	1.9	0			1	1.3	0.9
生殖系および乳房障害	3	3.8	2.6	0			0			0		
精神障害	2	2.5	3.5	0			0			0		
代謝および栄養障害	2	2.5	1.7	1	1.3	0.9	0			1	1.3	0.9



Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 0.4 mg OD
N: Number of subjects with at least one event, %:percentage of subjects with at least one event, R: events per 100 years of exposure
nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:50:43 - faesummary.sas/fsaesummarysoc_4296.png

2.7.4.2.1.6.3　　補助的試験におけるその他の重篤な有害事象

4492 試験

4492 試験では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 12.8%、プラセボ群で 8.3%であった。重篤な有害事象は複数の器官別大分類にわたって報告された。両方の投与群で最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、器官別大分類「胃腸障害」に含まれる事象であった。これ以外で特定の事象が多く発現することはなく、重篤な有害事象の大部分は単一の事象として報告された。大部分の事象が中等度又は重度と判断されたが、治験責任医師が治験薬との因果関係を「あり」又は「可能性あり」と判定した重篤な有害事象はなかった。1 件を除いて、すべて転帰は「回復」であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、1 件報告された。

詳細については、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.2.2 に示す。叙述は、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

4381 試験

4381 試験では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 12.1%、プラセボ群 9.1%であった。重篤な有害事象は複数の器官別大分類にわたって報告された。すべての事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、1 例を除いて、すべて転帰は「回復」又は「軽快」であった。

詳細は、4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.2.2 に示す。

2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象

セマグルチド 2.4 mg の NASH 臨床開発プログラムにおいて事前規定したその他の重要な有害事象は、関連する安全性の項に示す。これらの事象については、4553 試験及び 4296 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.7.1 項）及び稀な事象（2.7.4.2.2.15 項）が含まれており、4553 試験では、胃不全麻痺（2.7.4.2.2.4.2 項）及び肝臓の安全性（2.7.4.2.2.5.2 項）についても、重要な有害事象として事前規定されており、個別に評価された。

その他の重要な有害事象として評価されたすべての事象については、治験総括報告書の叙述に示した。叙述が作成された事象の種類に関する概要は、2.7.4.2.3 項に示す。

2.7.4.2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1　4553 試験－治験薬の投与中止に至った有害事象

4553 試験では、治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：2.6%及びプラセボ群：3.3%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：2.4 件/100 人・年及びプラセボ群：2.6 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の両群で低かった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.4.1〕。事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は複数の器官別大分類にわたって報告された。胃腸障害の有害事象による治験薬の投与中止は少数の被験者から報告され、これらの事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（0.5%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（1.6%）でわずかに高かった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.29〕。事象の大部分は、セマグルチド 2.4 mg 群では用量漸増期間中に発現した〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.45〕。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群の被験者の 0.8%、プラセボ群の被験者の 1.5%で報告されており、複数の器官別大分類及び基本語にわたって報告された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.30〕。

治験薬の投与中止に至った有害事象については、詳細及び叙述を治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3、TFL Listing 8.3.2.5〕に示す。

2.7.4.2.1.7.1.2　4296 試験－治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.1 mg 群（3.8%）、セマグルチド 0.4 mg 群（4.9%）及びプラセボ群（5.0%）と比較してセマグルチド 0.2 mg 群（12.8%）で高かった。大部分の事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。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の約半数が、胃腸障害の有害事象であった。残りの有害事象は、1 例 1 件で報告された事象であり、複数の器官別大分類にわたって報告され、明らかな発現パターンは認められなかった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.3.1〕。

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の叙述は、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.1.7.1.3 補助的試験－4492 試験及び 4381 試験－治験薬の投与中止に至った有害事象

4492 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は少数の被験者から報告された。セマグルチド 2.4 mg 群では 3 例（6.4%）から報告され、プラセボ群では報告はなかった。2 例は悪心（基本語）により治験薬の投与を中止し、もう 1 例の被験者は硝子体障害（基本語）によるものであった（治験薬との因果関係は「なし」と判定された）。詳細については、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.3.2 に示す。

4381 試験では、セマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回投与を受けた被験者 1 例から、治験薬の投与中止に至る有害事象が 1 件報告されたが、プラセボの投与を受けた被験者では報告されなかった。セマグルチド 0.4 mg 群で報告された有害事象は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であり、92 日目に報告され、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。詳細は、4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.3.1 に示す。

2.7.4.2.1.7.2 治験薬の投与一時中止に至った有害事象

4553 試験

4553 試験の中間評価では、治験薬の投与一時中止に至った有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：12.0%及びプラセボ群：6.8%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：13.2 件/100 人・年及びプラセボ群：7.5 件/100 人・年）ともに、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〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.31～8.3.1.32〕。事象の大部分は非重篤であり、軽度又は中等度であった。この違いは主に胃腸障害の有害事象によるものであり、セマグルチド 2.4 mg 群では治験薬の投与一時中止に至った有害事象の約半数を占めた。残りの事象は複数の器官別大分類にわたって報告された。

治験薬の投与一時中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群（3.3%）とプラセボ群（2.3%）で大きな違いはなかった。重篤な有害事象に関する叙述は、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

治験薬の投与一時中止に至ったすべての有害事象に関する詳細な情報は、治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Listing 8.3.2.5〕に示す。

4296 試験

4296 試験における治験薬の投与一時中止に至った有害事象の評価は、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.3.2 に示す。治験薬の投与一時中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（6.3%）と比較して、セマグルチド 1 日 1 回投与群（セマグルチド 0.1 mg 群：15.0%、セマグルチド 0.2 mg 群： 15.4%、セマグルチド 0.4 mg 群：12.3%）で高かった。大部分の事象は非重篤であった。セマグルチド群で治験薬の投与一時中止に至った有害事象の約半数は、器官別大分類「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」に含まれる事象であった。

補助的試験－4492 試験及び 4381 試験

4492 試験では、治験薬の投与一時中止に至った有害事象は、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.3.3 で評価する。治験薬の投与一時中止に至った有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例 4 件及びプラセボ群の 1 例 1 件の計 2 例 5 件認められた。これらの事象はすべて非重篤であり、器官別大分類

「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」に含まれる事象であった。

4381 試験では、治験薬の投与一時中止に至った有害事象は、4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.3.2 で評価する。治験薬の投与一時中断に至った有害事象は 4 例に認められた（セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群：3 例 13 件及びプラセボ群：1 例 2 件）。セマグルチド群で報告された事象はすべて非重篤であり、器官別大分類「胃腸障害」に含まれる事象であった。

2.7.4.2.1.7.3　投与量の減量に至った有害事象

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、投与量の減量に至った有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：10.0%及びプラセボ群：2.0%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：11.8 件/100 人・年及びプラセボ群：1.8 件/100 人・年）ともに、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〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.154〕。これらの事象は複数の器官別大分類及び基本語にわたって報告されたが、最も高頻度で見られた基本語は悪心、嘔吐、下痢、食欲減退及び体重減少であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.155〕。詳細は、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Listing 8.3.2.7 に示す。

4296 試験

4296 試験では、投与量の減量に至った有害事象は、セマグルチド 0.2 mg 1 日 1 回投与群の 1 例 1 件、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群の 3 例 4 件に認められた。すべての事象は非重篤、軽度であり、転帰は「回復」であった。これらの有害事象はいずれも、過量投与又は投薬過誤（基本語）であった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.3.3〕。

補助的試験－4492 試験及び 4381 試験

4492 試験では、投与量の減量に至った有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群の 4 例 6 件、プラセボ群の 1 例 2 件に認められた。すべての事象は非重篤であり、1 件を除いてすべて軽度であった。1 件を除き、すべて転帰は「回復」であったが、転帰「未回復」であった 1 件は体重減少（基本語）であった。最も多い器官別大分類は「胃腸障害」であった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.3.4〕。

4381 試験では、投与量の減量に至った有害事象は、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群の 2 例 3 件に認められた。これらの有害事象はすべて非重篤で、中等度であり、転帰は「回復」であった。すべての事象は、器官別大分類「胃腸障害」に含まれる事象であった〔4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.3.2〕。

2.7.4.2.1.8　曝露－反応評価

セマグルチドとあらゆる種類の胃腸障害の有害事象との曝露－反応関係のモデリング解析（4553 試験及び 4296 試験に基づく）では、セマグルチドの曝露量の増加に伴い、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が増加することが示された。セマグルチドと嘔吐又は悪心の曝露－反応関係を個別に評価した場合にも、同様の結果が得られた（Module 2.7.2.3.3.6～2.7.2.3.3.8）。4553 試験におけるセマ

グルチド 2.4 mg 週 1 回投与と、4296 試験におけるセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与の曝露量範囲は重なっていた（Module 2.7.2.3.1.1.1）。

2.7.4.2.2　注目すべき安全性領域

2.7.4.2.2.1　　背景及び評価方法

GLP-1 受容体作動薬における治療経験、ならびに規制当局からの助言及び要求事項に基づき、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性評価において、以下の注目すべき安全性領域を事前に規定した：

- 胃腸障害
- 肝障害
- 胆嚢関連障害
- 急性膵炎
- 心血管障害
- 新生物
- 急性腎不全
- 低血糖
- 網膜障害
- 免疫原性
- 精神障害
- 稀な事象
- 投薬過誤、薬物乱用又は誤用、過量投与
- 治験薬による病原体感染の疑い
- COVID-19

個々の注目すべき安全性領域は、領域に特化した MedDRA 検索、イベント判定結果（表 2.7.4.1-3）、特定のイベントフォームを用いて収集された追加データ、特定の臨床検査項目及び他の検査項目を含む領域に関連する評価方法とデータに基づき評価する。各領域で用いられた評価方法の概要を表 2.7.4.1-2 に示し、使用した MedDRA 検索の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す。

2.7.4.2.2.2　　注目すべき安全性領域における結果の要約

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の注目すべき安全性領域の評価では、他の適応症を対象としたセマグルチドの過去の臨床試験 [3, 4, 6, 7] と比較して、セマグルチド 2.4 mg による新たな安全性の懸念は示されなかった。

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験では、GLP-1 受容体作動薬の既知のクラス効果として予想されたとおり、最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害であった。胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。全体として、胃腸障害の有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度であった。

注目すべき安全性領域である肝障害については、NASH のセマグルチド 2.4 mg 臨床開発プログラムにおける 4 つの臨床試験（4553 試験、4296 試験、4492 試験及び 4381 試験）全体で評価が行われた。全体として、臨床試験の結果により、F1 から F4c までの NASH 患者において、セマグルチド 2.4 mg が肝臓に対して良好な安全性プロファイルを有することが示された。第 3 相試験の 4553 試験では、中間

評価時に、肝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大きな違いはみられなかった。イベント判定委員会による肝障害の評価では、安全性に関する懸念は示されなかった。4296 試験において、F1 から F3 の NASH 患者集団を安全性評価対象とした場合においても、同様の結果が得られた。また、生検で診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象とした 4492 試験、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした 4381 試験においても、肝臓に関連する安全性上の懸念は認められなかった。

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験では、心血管障害の有害事象を発現した被験者の割合は投与群間で大きな違いはみられなかった。他の適応症を対象とした過去の臨床試験と同様に、セマグルチド 2.4 mg 群ではわずかな脈拍数の増加が認められた[3, 4, 6, 7]。プラセボ群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群では血圧がより低下した。4553 試験におけるイベント判定委員会による心血管障害の評価では、安全性に関する懸念は示されなかった。CVOT である EX9536-4388 試験の事前に規定したサブグループ評価では、FIB-4 index に基づいて NASH のリスクが高いとされた心血管系疾患の既往を有する被験者において、セマグルチド 2.4 mg が MACE のリスクを低減することが示された。

4553 試験（中間評価）のベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者では、プラセボ群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群で低血糖を発現した被験者の割合が高かった。これは、ADA2023 分類[29]による低血糖分類のすべてのレベルで認められた。4296 試験では、2 型糖尿病を有する被験者のうち低血糖を発現した被験者の割合は、セマグルチドの各投与群で異なり、用量依存性は認められなかった。

急性胆石症（胆石症）は GLP-1 受容体作動薬のクラスリスクと考えられている[3, 4, 6, 7, 9, 10, 30-41]。4296 試験では、注目すべき安全性領域である胆嚢関連障害の有害事象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。4553 試験（中間評価）では、胆嚢関連障害の有害事象の発現件数は 4296 試験よりも少なく、セマグルチド 2.4 mg の過去の試験と一致していた[3, 4]。試験を通して、これらの事象の大部分は非重篤で軽度であった。

4296 試験では、注目すべき安全性領域である新生物（良性及び悪性）の有害事象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。このパターンは 4553 試験（中間評価）ではみられず、新生物の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 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。試験を通して、これらの事象の大部分は非重篤で軽度であった。すべての事象は症例ごとに詳細に評価され、安全性上の懸念は生じなかった。4553 試験のセマグルチド 2.4 mg 群で、膵臓癌が 1 件報告された。甲状腺髄様癌はいずれの試験でも報告されなかった。

評価を行ったその他の注目すべき安全性領域については、投与群間で結果に大きな違いはなかった。全体として、注目すべき安全性領域では、2 つの臨床試験〔4553 試験（中間評価）及び 4296 試験〕〕間で一貫した結果が示され、これらの結果はセマグルチドの過去の臨床試験と一致していた。

4553 試験（中間評価）の 3 例と 4296 試験の 7 例において抗セマグルチド抗体が認められた。補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では抗セマグルチド抗体の測定は行わなかった。全体として、抗セマグルチド抗体の産生がセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに影響を及ぼすという兆候は認められなかった。

4553 試験の中間評価時点（2.7.4.2.2.3.1 項）及び 4296 試験（2.7.4.2.2.3.2 項）におけるすべての注目すべき安全性領域の概要について以下に示す。4553 試験と 4296 試験における個々の注目すべき安全性領域の評価については、2.7.4.2.2.4 項から 2.7.4.2.2.18 項に示す。

2.7.4.2.2.3　注目すべき安全性領域における結果の概要

2.7.4.2.2.3.1　4553 試験

中間評価時点では、4553 試験で評価した注目すべき安全性領域において、セマグルチド 2.4 mg に関する新たな安全性の懸念は示されなかった。

最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害であり、予想されたとおり、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 2.4 mg 群で高かった（図 2.7.4.2-10）。全体として、胃腸障害の有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象は、悪心、下痢、便秘、嘔吐であり、大部分の事象は用量漸増期間中に発現がみられた（2.7.4.2.2.4.2 項）。

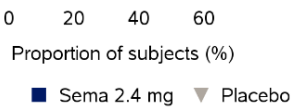
注目すべき点として、NASH 患者を対象とした試験において、注目すべき安全性領域である肝障害の有害事象を発現した被験者の割合に、投与群間で大きな違いがなかったことがあげられる（セマグルチド 2.4 mg 群：5.0%、プラセボ群：7.8%）。肝障害の重篤な有害事象は 4 例で報告され、そのうち 3 例はプラセボ群であった。イベント判定委員会による肝障害の評価では、安全性に関する懸念は示されなかった。[redacted] 肝関連の臨床検査パラメータの評価では、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4mg 群で ALT 及び AST の改善が認められた。イベント判定委員会により確定された薬剤性肝障害の事象は認められなかった。4553 試験では、肝関連の臨床検査パラメータにおいて外れ値を示した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかったが、総ビリルビンについては、セマグルチド 2.4 mg 群では基準範囲上限の 2 倍を超える総ビリルビンが 7 例で認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。これらの被験者の大部分は治験薬の投与開始前に総ビリルビンが高く、試験期間中に変動が認められた（2.7.4.2.2.5.2 項）。

心血管障害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 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。イベント判定委員会による心血管イベントの評価では、安全性に関する懸念は示されなかった。セマグルチドの過去の試験と同様に、セマグルチド 2.4 mg 群ではわずかな脈拍数の増加が認められた（72 週時点で 2 拍／分の増加）。ベースラインと比較した収縮期血圧の低下は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でより顕著であった（2.7.4.2.2.8.2 項）。

注目すべき安全性領域である新生物の有害事象を発現した被験者の割合は、良性及び悪性の新生物ならびに悪性新生物のいずれにおいても、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例が膵臓癌を発現した。甲状腺髄様癌の報告はなかった（2.7.4.2.2.9.2 項）。

図 2.7.4.2-10　注目すべき安全性領域の有害事象－要約プロット－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

Safety focus area	Sema 2.4 mg N	%	R	Placebo N	%	R
Gastrointestinal disorders	556	(69.5)	185.7	185	(46.8)	72.2
COVID-19	143	(17.9)	11.8	85	(21.5)	14.8
Cardiovascular disorders	86	(10.8)	9.4	42	(10.6)	8.6
Psychiatric disorders	69	(8.6)	6.8	29	(7.3)	5.4
Neoplasms	66	(8.3)	6.3	37	(9.4)	8.5
Allergic reactions	61	(7.6)	5.2	27	(6.8)	5.6
Drug related hepatic disorders	40	(5.0)	4.3	29	(7.3)	7.5
Injection site reactions	32	(4.0)	3.2	17	(4.3)	3.2
Hepatic injury	29	(3.6)	3.0	25	(6.3)	5.3
Gallbladder-related disorders	20	(2.5)	1.9	6	(1.5)	1.1
Retinal disorders	18	(2.3)	1.8	11	(2.8)	2.2
Medication errors, overdose, abuse/misuse	17	(2.1)	1.3	4	(1.0)	0.6
Malignant tumours	13	(1.6)	1.1	9	(2.3)	2.1
Rare events	13	(1.6)	1.1	5	(1.3)	1.4
Hepatic failure	8	(1.0)	0.8	6	(1.5)	1.1
Hypoglycaemia	7	(0.9)	1.0	3	(0.8)	1.0
Acute renal failure	5	(0.6)	0.7	2	(0.5)	0.3
Acute pancreatitis	3	(0.4)	0.2	2	(0.5)	0.3
Fertility disorders	3	(0.4)	0.2	1	(0.3)	0.2



%: Percentage of subjects with at least one event, N: Number of subjects with at least one event, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 2.4 mg.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:49:12 - faesummary.sas/faesummarysfa.png

2 型糖尿病を有する被験者において、低血糖は ADA2023 分類 [29] を用いて評価した。低血糖を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。これは ADA2023 分類 [29] で分類したすべての低血糖レベルで認められた。重大な低血糖（レベル 3）については、ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者において、セマグルチド 2.4 mg 群では発現した被験者の割合は 2.2%であったが、プラセボ群では 0.5%であった。報告されたレベル 3 の低血糖の半数では、血漿グルコース濃度は 3.0 mmol/L（54 mg/dL）を超えており、大部分の被験者では、その原因となり得る要因（インスリン又はスルホニルウレア薬による治療、食事内容の変化、欠食等）が認められた（2.7.4.2.2.11.2 項）。

セマグルチド 2.4 mg 群の 3 例（0.4%）で抗セマグルチド抗体が陽性であった。これらの被験者はいずれも、ベースラインでは抗体陽性ではなかった。抗セマグルチド抗体陽性であった 3 例の被験者はすべて、内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を有する抗体も陽性であった。抗体価の範囲は 15～120 で、中央値は 30 であった（2.7.4.2.2.13.4.1 項）。

治験薬による病原体感染が疑われる事象は報告されなかった。その他の注目すべき安全性領域については、有害事象の報告は投与群間で大きな違いはなかった（図 2.7.4.2-10）。

2.7.4.2.2.3.2　4296 試験

4296 試験で評価した注目すべき安全性領域において、セマグルチドに関する新たな安全性の懸念は示されなかった。

最も高頻度で報告された有害事象は胃腸障害であり、予想されたとおり、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（2.7.4.2.2.4.3 項）。

その他の注目すべき安全性領域については、発現した事象の総数は少なかった。この点と各投与群の被験者数が比較的少ないことを踏まえると、有害事象が発現した被験者の割合に関する投与群間の違いは、主に有害事象が発現した被験者数のわずかな違いを反映していると考えられる。

胆嚢関連障害及び新生物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。胆嚢関連障害はセマグルチドの既知のリスクである。新生物の事象は、さまざまな臓器／組織に発生部位が分布しており、特定の種類の新生物の有害事象が多く認められることはなかった。事象の大部分は、非重篤かつ軽度であった。悪性新生物の発現は 3 件のみであった。すべての事象を症例ごとに詳細に評価した結果、安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.2.2.6.3 項及び 2.7.4.2.2.9.3 項）。

2 型糖尿病を有する被験者で、低血糖を発現した被験者の割合に用量依存性は認められなかったが、プラセボ群と比較してセマグルチド群の 2 群で高かった。重大な低血糖の発現は稀で、セマグルチド 0.1 mg 群及びセマグルチド 0.2 mg 群では、各群で発現した被験者は 2 例以下であった（ADA2013 分類[42]による）。セマグルチド 0.4 mg 群又はプラセボ群では重大な低血糖の発現は認められなかった（2.7.4.2.2.11.3 項）。

肝臓に関する事象は、プラセボ群と比較してセマグルチド群でわずかに低い割合で報告された（2.7.4.2.2.5.3 項）。

セマグルチド群では、投与初期に脈拍数の増加が認められたが、72 週ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。さらに、72 週では、セマグルチド群で心電図結果が正常であった被験者の割合が増加した。イベント判定で確定された心血管イベントが 3 例で 4 件認められた。うち 1 件はセマグルチド 0.2 mg 群における心突然死であった。残りの 3 件はセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で報告された（2.7.4.2.2.8.3 項）。

網膜障害、アレルギー反応及び注射部位反応、稀な事象、投薬過誤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様であった。

最後に、膵炎、治験薬の乱用及び誤用、又は治験薬による病原体感染が疑われる事象は、4296 試験では報告されなかった。

2.7.4.2.2.4　胃腸障害

2.7.4.2.2.4.1　背景及び評価方法

胃腸障害の有害事象は、GLP-1 受容体作動薬で最も高頻度で認められている有害反応であり、そのためすべての GLP-1 受容体作動薬に共通するクラス効果と考えられている[3-11, 30-41]。その詳細な機序は不明であるが、GLP-1 受容体の活性化が関与している。胃腸障害の有害事象の発現頻度は GLP-1 受容体作動薬の投与量に依存することが知られており、用量漸増法に従うことで軽減できる可能性がある。この用量依存性は曝露－反応解析によって裏付けられており、胃腸障害の有害事象は、明確な曝露－反応関係がある唯一の有害事象として特定されている（すなわち、曝露量の増加により悪心及び嘔吐の発現が増加する）[43]。

NASH は肥満等の代謝異常と密接に関連しており、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、下痢、嘔吐及び痔核等の特定の胃腸障害の発現頻度が高いことと関連している [44, 45]。

胃腸障害の有害事象は、事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）に基づき、on-treatment 観察期間のデータを用いて評価した。4553 試験では、最も高頻度で認められた胃腸障害の有害事象の発現時期に加え、事前に規定した、腹痛、胃炎、腸閉塞に関してグループ化した基本語（付録 2.7.4.7.3）も評価対象とする。

2.7.4.2.2.4.2　胃腸障害の有害事象－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、GLP-1 受容体作動薬として予想されたとおり、胃腸障害が最も高頻度で報告された有害事象であった。胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（46.8%、72.2 件/100 人・年）と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群（69.5%、185.7 件/100 人・年）で高かった（表 2.7.4.2-4）。胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。有害事象の大部分は転帰「回復」であり、治験責任医師により、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.46〕。胃腸障害の有害事象では、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された被験者の割合は、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〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.34〕。治験薬の投与中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群でも低く、セマグルチド 2.4 mg 群では 1.6%、プラセボ群では 0.5%であった（2.7.4.2.1.7.1 項）。

最も高頻度で報告された基本語は、悪心、下痢、嘔吐、便秘であった（表 2.7.4.2-4）。これらの事象の大部分は用量漸増期間中に報告されたが、セマグルチド 2.4 mg 群では試験期間全体を通して悪心の発現がみられた（2.7.4.2.2.4.2.1 項）。

胃腸障害の重篤な有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群の 2.5%、プラセボ群の 1.5%で発現しており、これらは複数の基本語として報告された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.13 及び Listing 8.3.2.3〕。

In-trial 観察期間の結果も同様であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.48〕。

表 2.7.4.2-4　胃腸障害の有害事象－概要及び最も高頻度で報告された基本語（10%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	556 (69.5)	2479	185.7	185 (46.8)	453	72.2
SAEs	20 (2.5)	25	1.9	6 (1.5)	6	1.0
Severe AEs	16 (2.0)	24	1.8	3 (0.8)	3	0.5
Most common PTs						
Nausea	289 (36.1)	761	57.0	49 (12.4)	80	12.8
Diarrhoea	214 (26.8)	338	25.3	48 (12.2)	61	9.7
Constipation	177 (22.1)	213	16.0	31 (7.8)	37	5.9
Vomiting	148 (18.5)	218	16.3	22 (5.6)	25	4.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
Most common PTs are defined as reported by ≥10% of subjects in one of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the TFL.

胃不全麻痺（基本語：胃排出不全）に関連する有害事象は、セマグルチド 2.4 mg 群で 8 例（1.0%、9 件）、プラセボ群で 1 例（0.3%、1 件）に報告された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.47〕。1 件を除いてすべての事象が非重篤であり、重症度についてはすべての事象で軽度又は中等度であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Listing 9.2.7.1〕。大部分の事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたが、治験薬投与に関する変更はなかった。中間評価の時点で、これらの事象の転帰は、セマグルチド 2.4 mg 群の 6 件は「未回復」、残りの 3 件は「回復」、プラセボ群の 1 件は「未回復」であった。これらの被験者のうち数例は、胃排出障害又は逆流性疾患の既往歴を有していた。1 件の事象が重篤と報告され、この重篤な有害事象により治験薬の投与を一時的に中断したが、その後回復した。胃排出不全の有害事象に関する叙述（既往歴を含む）を、治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3〕に示す。

事前に規定した、腹痛、胃炎、腸閉塞に関してグループ化した基本語の結果を、それぞれ付録 2.7.4.7.3、表 7.3.1、表 7.3.2 及び表 7.3.10 に示す。上記 3 つにグループ化した各基本語について、これらの事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。肥満症開発プログラム（ウゴービ皮下注 [3-5]）では、これらの基本語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 2.4 mg で高かった。

胃腸障害の詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.2 に示す。

2.7.4.2.2.4.2.1 比較的多くみられた胃腸障害の有害事象の発現時期及び期間

4553 試験で最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象（基本語の悪心、下痢、便秘及び嘔吐）の発現時期を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figure 8.3.1.41 から 8.3.1.44 に示す。全体として、大部分の事象は用量漸増期間中に発現がみられた。悪心については、多くの被験者が用量漸増期間中に最初の事象を発現したが、セマグルチド 2.4 mg 群では試験期間全体を通して発現がみられた。悪心、下痢及び嘔吐について、持続期間の中央値（推定値）はセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかったが、便秘については、プラセボ群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群で持続期間の中央値が長かった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.17〕。

2.7.4.2.2.4.3 胃腸障害の有害事象－4296 試験

GLP-1 受容体作動薬のクラス効果として予測されたとおり、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（セマグルチド群で 63.8～76.9%に対し、プラセボ群で 45.0%）（表 2.7.4.2-5）。胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤で、軽度であった。最も高頻度で報告された基本語は、悪心、嘔吐及び便秘であり、これらはすべて、プラセボ群と比較してセマグルチド群で発現した被験者の割合は高かった。悪心を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で用量依存的に増加したが、下痢、嘔吐及び便秘については、明確な用量依存性は認められなかった。

8 例の被験者から 8 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれもセマグルチド群で、1 例 1 件ずつの報告であった。このうち 2 件は治験薬の投与中止に至った。7 例の被験者は、非重篤な胃腸障害の有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止はすべて投与開始から 26 週間以内に認められた。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.2 に示す。報告された重篤な有害事象の叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-5 胃腸障害の有害事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
All AEs	51 (63.8)	152	131.7	60 (76.9)	204	192.8	55 (67.9)	191	167.3	36 (45.0)	77	67.7
SAEs	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	4 (4.9)	4	3.5	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	5 (6.3)	8	6.9	5 (6.4)	9	8.5	4 (4.9)	4	3.5	2 (2.5)	2	1.8

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.5　肝障害（薬剤性肝障害を含む）

2.7.4.2.2.5.1　背景及び評価方法

肝毒性及び薬剤性肝障害（DILI）は、NASH 治療を目的とした新薬にとって重要な規制上の評価項目であるため、肝障害は注目すべき安全性領域として評価した[46, 47]。

市販されている GLP-1 受容体作動薬において肝毒性は認められておらず、セマグルチドの毒性試験でもセマグルチドの投与に関連する肝毒性は示されていない[3, 4]。セマグルチドは全身に広く分布する酵素によって代謝され、単一臓器のみで代謝されるわけではない。GLP-1 受容体は肝細胞では検出されておらず[12]、セマグルチドの肝臓に対する作用は多くの因子を介していると考えられ、全身性の炎症の改善及び代謝因子の改善によるところが大きいと考えられている[19-21]。

全体として、NASH 患者では自身の肝疾患により肝障害のリスクが高まっている。2 型糖尿病又は肥満症に対するセマグルチドの臨床開発プログラムにおいて、肝臓の安全性に関連する懸念は認められなかった。2 型糖尿病に対するセマグルチド（皮下投与及び経口投与）の臨床開発プログラムで実施された、軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者を対象とした臨床薬理試験では、セマグルチドの薬物動態特性、安全性又は忍容性に対する肝機能障害の影響は認められなかった[48]。詳細については、Module 2.7.2 に示す。

注目すべき安全性領域である肝障害の評価に使用したデータの概要を表 2.7.4.1-2 に示す。評価は、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムにおける 4 つの臨床試験すべてを対象とし、MedDRA 検索「薬物性肝障害」に基づいて行った。有害事象の評価は、4553 試験では in-trial 観察期間、臨床薬理試験及び第 2 相試験では on-treatment 観察期間に基づいて行った。米国食品医薬品局（FDA）からの助言に基づき、4553 試験について、MedDRA の追加検索（肝障害及び肝不全）が実施された。両方の検索は、MedDRA の「薬物性肝障害」検索と一部重複している。MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す。

肝障害の評価には、肝関連パラメータ〔ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、INR 及び Model for End-stage Liver Disease（MELD）スコア〕の評価と、肝関連パラメータの増加に関する治験実施計画書で事前に規定した cut-off 値に基づく評価が含まれる。さらに、4553 試験及び 4492 試験では、アルブミンと血小板の外れ値についても評価した。臨床検査値の評価は、表 2.7.4.1-2 に示すように、on-treatment 観察期間又は in-trial 観察期間に基づいて行った。なお、4553 試験では、被験者は肝関連パラメータのベースライン値が高値であっても試験に参加することができたが、試験期間中の肝臓関連の安全性評価にあたってはこのベースライン値が考慮された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1（Protocol, Section 10.2.2〕。肝関連の臨床検査値は、規定来院時の平均値に基づき、主に 72 週のベースラインに対する比（相対変化率）に着目して評価した。肝関連の臨床検査値の外れ値は、規定来院及び規定外来院時のデータ、ならびにベースライン後の最大値のベースラインに対するシフトプロットに基づいて評価した。潜在的かつ重篤な薬物肝毒性の評価のため、規定来院及び規定外来院時の ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの値を、それぞれ対応する総ビリルビン値とともに eDISH プロットに示した。

肝関連の臨床検査値の外れ値（on-treatment 観察期間又は in-trial 観察期間）の基準を満たした被験者については、さらに記述統計、被験者ごとの経時的プロット及び叙述（詳細は、表 2.7.4.2-36）に基づき評価した。

上記に加えて 4553 試験では、肝障害の評価は治験実施計画書で規定した追加評価によってさらに詳細に検討した（表 2.7.4.1-2）。これらの追加評価には、肝関連事象のイベントフォーム（治験実施医療機関における臨床検査データを含む）及びイベント判定からのデータが含まれる。4553 試験におけるイベント判定は、独立した外部のイベント判定委員会によって盲検下で継続的に実施され、表 2.7.4.1-3 に示すように、非代償性肝硬変、肝疾患に関連する MELD スコアの上昇（≧15）及び潜在的な薬物性肝障害に関連する有害事象を含む特定の有害事象が判定された。さらに、4553 試験では肝関連の事象及び肝関連の臨床検査値の外れ値（規定来院及び規定外来院）に関する叙述を作成した。これらの叙述には肝関連臨床検査値の経時的なグラフ〔中央検査機関（規定来院及び規定外来院）及び治験実施医療機関の臨床検査室による値（特定のイベントフォームに入力）〕が含まれる。これらの叙述の作成にあたっての詳細は 2.7.4.2.3 項に記載しており、叙述を治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3〕に示す。

2.7.4.2.2.5.2　肝障害－4553 試験

2.7.4.2.2.5.2.1 有害事象に基づく肝障害－4553 試験

4553 試験（中間評価）において、肝関連事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：5.0%及びプラセボ群：7.8%）及び観察期間（PYO）あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：4.3 件/100 人・年及びプラセボ群：7.6 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-6）。これらの事象は大部分が非重篤で、軽度又は中等度であった。セマグルチド 2.4 mg 群では、いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。最も高頻度で報告された基本語は、臨床検査値上昇に関連する事象であり、これらはすべて、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は低かった（表 2.7.4.2-6）。肝関連の臨床検査値の外れ値の評価を 2.7.4.2.2.5.2.3 項に示す。

少数の被験者において肝障害に関連する重篤な有害事象が発現し、うち 1 例はセマグルチド 2.4 mg 群、3 例はプラセボ群であった（表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7）。[redacted]（表 2.7.4.2-7）。

肝関連のすべての有害事象及び肝関連の臨床検査値の外れ値に関する叙述を、治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3〕に示す。

表 2.7.4.2-6　肝関連事象[a]－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1373.3			667.5		
All AEs	40 (5.0)	59	4.3	31 (7.8)	51	7.6
SAEs	1 (0.1)	3	0.2	3 (0.8)	3	0.4
Severe AEs	2 (0.3)	4	0.3	2 (0.5)	2	0.3
PTs ≥1%						
INR increased [b]	6 (0.8)	6	0.4	6 (1.5)	8	1.2
ALT increased [b]	3 (0.4)	4	0.3	8 (2.0)	8	1.2
AST increased [b]	2 (0.3)	2	0.1	5 (1.3)	6	0.9

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term; INR: international normalised ratio; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.

a: Based on MedDRA search: drug related hepatic disorders. Data from the overlapping MedDRA searches, hepatic injury and hepatic failure are available in the CSR.

b: Abbreviated PT names.

PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.

Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the TFL.

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の一覧－肝障害－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

Trial/ Subject ID/ Sex/Age/BMI/ Treatment/ (Case no.)	PT/ reported term Onset day (period)	Severity/ Action/ outcome/ causality	Other relevant details including EAC assessments
Trial 4553			
Trial 4553/ 170004/ F/6[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Hepatic failure/ liver decompensation/ 812 (IT)	Moderate/ Not applicable/ Not recovered/ Unlikely	• Event occurred approximately 4.5 months after last received dose of trial product. • [redacted] • Fatal event of cardiac arrest (AE #8, day 821), [redacted], see 表 2.7.4.2-3.
Trial 4553/ 431004/ F/5[redacted]/3[redacted] [redacted]	Hepatic cirrhosis/ liver cirrhosis/ 500 (OT)	Mild/ Dose not changed/ Not recovered/ Unlikely	• MH: T2D, obesity, hypertension and platelet count decreased. • Liver biopsy per protocol (visit 13/week 72) assessed as progressed to fibrosis stage F4. • [redacted]
Trial 4553/ 638003/ F/5[redacted]/3[redacted] [redacted]	Gamma-glutamyl-transferase increased/ Elevated GGT/ 01 (OT[a])	Severe/ NA/ Recovered/ NA	• Blood samples collected on trial day 1, before administration of the first and only dose of trial product. • GGT level: 115.0 U/L (normal low: 9.0; normal high: 36.0) • Co-reported SAEs on trial day 1: serum ferritin increased, and C-reactive protein increased. • Increases in hepatic-laboratory values led to a new biopsy taken (4 months after the eligibility biopsy). • New biopsy (unknown date) and serology tests led to diagnosis of autoimmune hepatitis. • [redacted] • Portal shunt related to the extra liver biopsy (reported 1 week following the extra biopsy).
	Autoimmune hepatitis/ Chronic auto-immune hepatitis / 01 (OT[a])	Severe/ NA/ Not recovered/ NA	
	Portal shunt/ arterial portal shunt within the right liver lobe at biopsy site/ 135 (IT)	Severe/ NA Recovered/ Unlikely	
Trial 4553/ 754003/ M/3[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Liver function test increased/ Elevated liver function tests/ 728 (OT)	Moderate/ Drug interrupted/ Recovered/ Unlikely	• ALT and AST increased • Known aetiology: Alcoholic liver disease[b] • No symptoms reported • No treatment given • [redacted]

SAE: serious adverse event; BMI: body-mass index (at baseline); age: age at baseline (years); PT: preferred term; M: male; F: female; NA: not applicable; MH: medical history; OT: on treatment; IT: in trial; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal; GGT: gamma glutamyl transferase; AE: adverse event; EAC: Event Adjudication Committee; DILI: drug-induced liver injury; T2D: type 2 diabetes mellitus.

a: Blood samples were collected on trial day 1 before the first and only dose of trial product was administered.

b: Known or suspected excessive consumption of alcohol was an exclusion criterion in trial 4553.

イベント判定委員会による評価は 2.7.4.2.2.5.2.2 項に示し、肝関連の臨床検査パラメータ（有害事象として報告された肝関連の臨床検査値の外れ値を含む）は 2.7.4.2.2.5.2.3 項で検討する。詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.8 に示す。

2.7.4.2.2.5.2.2 イベント判定に基づく肝障害－4553 試験

4553 試験では、独立したイベント判定委員会が、非代償性肝硬変、肝疾患に関連する MELD スコアの上昇（≧15）及び薬物性肝障害に関連する可能性のある有害事象を評価した。中間評価時点で、イベント判定委員会により複数の肝関連事象が評価された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7、Listings 9.2.7.16～9.2.7.18〕。イベント判定委員会は[redacted]〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Tables 8.3.1.134 ～8.3.1.136〕。[redacted]詳細を表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-3 に示す。

2.7.4.2.2.5.2.3 肝関連の臨床検査パラメータに基づく肝障害－4553 試験

4553 試験では、肝関連パラメータは、72 週の平均値のベースラインに対する比、また個々の異常値に注目し、on-treatment 観察期間を用いて評価した。以下で評価した肝関連の臨床検査パラメータは、ALT、AST、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アルブミン、INR、MELD スコア及び血小板である。

平均値

ALT、AST、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ及びアルブミンのベースライン値及び 72 週のベースラインに対する比を、表 2.7.4.3-2 に示す。168 週（対象被験者数は少ない）までの値、経時的な平均値のプロット、in-trial 観察期間のデータについては、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.5 に示す。

大部分の被験者で ALT 及び AST のベースライン値が高く、ベースラインの平均値は基準値よりも高かった（表 2.7.4.3-2）。ALT 及び AST の平均値は、いずれの投与群でもベースラインから 72 週にかけて減少した。減少率は、プラセボ群よりもセマグルチド 2.4 mg 群の方が大きかった（表 2.7.4.3-2 及び Module 2.7.3.3.3.4）。セマグルチド 2.4 mg 群では、最初の 36 週間で減少し、その後は一定となった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figures 8.3.5.13 及び 8.3.5.14〕。

総ビリルビンの平均値は、いずれの投与群においても長期に渡って安定しており、72 週のベースラインに対する比は 1 に近かった（表 2.7.4.3-2）。アルカリホスファターゼの平均値は、セマグルチド 2.4 mg 群ではベースラインから 72 週にかけて減少したが、プラセボ群では変化はなかった。アルブミン及び INR については、いずれの投与群においても、72 週のベースラインに対する比は 1.0 であった。MELD スコアについては、72 週時点でベースラインからの変化は認められなかった。

血小板数について、臨床的に問題となる平均値の変化は認められず、72 週のベースラインに対する比は、いずれの投与群も 1.0 であった（2.7.4.3.3.1 項）。

異常値

4553 試験では、被験者は肝関連の臨床検査パラメータのベースライン値が高値であっても試験に参加することができた。したがって、試験中に発現した異常値は、ALT 及び AST のベースライン値を考慮して評価した。肝関連のすべての有害事象及び肝関連の臨床検査値の外れ値（表 2.7.4.2-36 で定義する）に関する叙述を、治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.3〕に示す。

全体として、試験中に肝関連パラメータについて異常値（外れ値）を示した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.5.20〕。

大部分の被験者で、ALT 及び AST のベースライン値は高値であった（2.7.4.1.3.1.1 項）。全体として、試験中に肝関連の臨床検査値の外れ値が認められた被験者は少数であり、治験実施計画書で規定された Hy's law の基準に該当する被験者は認められなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.5.20～8.3.5.22〕。規定外来院時のデータに基づき、Hy's law の血液生化学的検査の基準（AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）に該当する被験者が、セマグルチド 2.4 mg 群で 1 例特定された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figures 8.3.5.58 及び 8.3.5.59〕。しかし、この被験者はベースラインで AST 及び ALT 値が高かったため、ベースラインで高値を示した被験者に対する、潜在的な薬物性肝障害を評価するために治験実施計画書で規定した cut-off 値（AST 又は ALT がベースラインの 2 倍以上又は 300 U/L 以上、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）を満たさなかった。試験全体を通して、本被験者には肝関連パラメータに通常みられるような変動が認められたが、治験薬による治療を変更することなく継続し、正常値に回復した。この被験者の叙述については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3（Narrative 8.3.3.84）に示す。

セマグルチド 2.4 mg 群では総ビリルビン値の増加（基準値上限の 2 倍以上）が 7 例で認められたが、プラセボ群では認められなかった。これらの被験者では、総ビリルビン値に変動が認められ、単発性のビリルビン値の増加（すなわち、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼは正常）であった。1 例を除くすべての被験者で、ベースラインの総ビリルビン値は高値であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figures 8.3.5.23 及び 4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3（叙述）〕。これらの症例のうち 2 つの事象は、有害事象として報告された。

治験実施医療機関の臨床検査室で測定された検査値の外れ値の評価では、安全性に関する懸念は認められなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Listing 8.3.4.3〕。

有害事象に基づく肝機能検査の異常値

ALT 及び AST について、肝関連パラメータの数値増加に関連する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 2.4 mg 群で低かった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ビリルビン、INR 及び MELD スコアについては、数値増加に関連する有害事象を発現した被験者の割合は、投与群間で大きな違いはなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.71〕。

2.7.4.2.2.5.3　肝障害－4296 試験

2.7.4.2.2.5.3.1 有害事象に基づく肝障害－4296 試験

肝関連事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 7.7～11.3%であったのに対し、プラセボ群では 13.8%であった（表 2.7.4.2-8）。報告された肝関連事象はすべて非重篤で、軽度又は中等度であった。大部分の事象の転帰は「回復」であった。全体として、事象は複数の基本語として報告されており、各基本語内での発現件数は少なかった。最も高頻度で報告された基本語は、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇及び INR 増加であった。血中ビリルビン増加を発現した被験者の割合は、プラセボ群（1.3%）と比較して、セマグルチド 0.1 mg 群（3.8%）及び 0.4 mg 群（3.7%）でわずかに高かった（0.2 mg 群では発現はなかった）。残りの基本語については、事象の発現件数は投与群間で大きな違いはなかったか、プラセボ群と比較してセマグルチド群でわずかに少なかった。セマグルチド 0.2 mg 群の 1 例で、基本語の急性肝炎が 1 件発現し、治験薬の投与中止に至った。プラセボ群では 2 件の事象により治験薬の投与が中止となった。

なお、血中ビリルビンに関連する事象は、2.7.4.2.2.6.3 項で記載している胆嚢関連障害の MedDRA 検索でも特定されている。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.5.1 に示す。

表 2.7.4.2-8　肝関連事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
Events	9 (11.3)	14	12.1	6 (7.7)	10	9.5	7 (8.6)	10	8.8	11 (13.8)	18	15.8
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.5.3.2 肝関連の臨床検査パラメータに基づく肝障害－4296 試験

関連する臨床検査パラメータを表 2.7.4.3-3 に示す。

4296 試験では、ALT、AST、INR 及びアルブミンは、有効性パラメータとして含まれていたため（Module 2.7.3.3.3.4）、FAS 及び in-trial 観察期間を用いて評価した。ALT 及び AST の平均値は、すべての投与群においてベースラインから 72 週にかけて減少した。ALT 及び AST の減少は用量依存的であり、プラセボ群と比較してセマグルチド群のいずれの投与群でも大きかった。アルブミンについては、すべての投与群で 72 週のベースラインに対する比は 1 に近かった。INR は、すべての投与群でベースラインから 72 週にかけてわずかに減少し、投与群間で明確な違いは認められなかった。詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 11.5.2.2 に示す。

セマグルチド 0.1 mg 群及びプラセボ群では、試験中、アルカリホスファターゼは安定していたが、セマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群では、ベースラインから 72 週にかけてわずかに減少した。MELD スコアは、すべての投与群で試験中に変動し、ベースラインから 72 週にかけてわずかに減少したが、減少幅はセマグルチド 0.4 mg 群で最も大きかった。総ビリルビンは、セマグルチド 0.4 mg 群における最初の 12 週の一時的な増加を除き、すべての投与群で試験中安定していた。詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.5.2 に示す。血小板数については、いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までに、臨床的に問題となる平均値の変化は認められなかった（2.7.4.3.3.2 項）。

Hy's law の血液生化学的検査の基準を満たす被験者は認められなかった。試験中に肝関連パラメータの異常値（外れ値）を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較していずれのセマグルチド群でも低かった。ただし、ビリルビンが 2.0 mg/dL を超えた被験者の割合は、プラセボ群よりもセマグルチド 0.1 mg 群及び 0.4 mg 群で高かった。被験者の大部分では、ベースラインからベースライン後の最大値への変化はいずれの投与群でも小さく、ビリルビンが 2.0 mg/dL を超えた被験者の大部分は、2 mg/dL をわずかに上回る値を 1 回示したのみであった。詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.5.2 及び TFL Table 14.3.5.21 に示す。

2.7.4.2.2.5.4　肝障害－補助的試験

4492 試験

生検により診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を含む 4492 試験では、肝関連事象が、セマグルチド群で 5 例 9 件、プラセボ群で 1 例 1 件報告され、計 6 例 10 件報告された〔4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.5〕。すべての事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。セマグルチド群の 4 例 5 件、プラセボ群の 1 例 1 件の事象が転帰「未回復」であったが、いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。特定の事象が多く発現することはなく、いずれの事象も非代償性肝疾患を示唆するものではなかった。セマグルチド群では、腹水が 2 件報告されたが、いずれも MELD スコアは 12 であった。2 件の事象ともに治療を必要とせず、いずれも非重篤と判定された。すべての事象の詳細な一覧を、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Table 12-8 に示す。

評価した肝関連の臨床検査パラメータの概要を、4492 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.5.1 に示す。セマグルチド 2.4 mg 群では、肝酵素 ALT 及び AST の平均値は、ベースラインから 48 週にかけて低下し、プラセボ群では変化はみられなかった。Hy's law の血液生化学的検査の基準を満たす被験者は認められなかった。臨床検査値の外れ値は、試験中に少数の被験者で認められたが、これらは主にセマグルチド 2.4 mg 群で認められた。血小板の減少（125×10^9/L 又は 150×10^9/L 未満）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で低かった。いずれの投与群においても、アルブミンが 3.4 g/dL 未満の被験者は認められなかった。

4381 試験

4381 試験では、肝関連事象が、セマグルチド 0.4 mg 群で 1 例 2 件、プラセボ群で 4 例 5 件報告され、計 7 件報告された。すべての事象は非重篤かつ軽度であり、転帰は「回復」又は「軽快」であった。報告されたすべての事象は、肝機能パラメータ（ALT、AST、INR）の増加に関連していた。詳細を、4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.4.5.1 に示す。

4381 試験で評価した肝関連の臨床検査パラメータの概要を、4381 試験（Module 5.3.4.2）、Section 12.4.5.2 に示す。肝機能パラメータである AST、ALT 及び GGT の平均値は、有効性パラメータとして評価され、これはすべてプラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で大きく減少した。全体として、残りのパラメータは試験期間を通して大きな変化はなかった。

2.7.4.2.2.6　胆嚢関連障害

2.7.4.2.2.6.1　背景及び評価方法

胆石（胆石症）などの胆嚢関連障害は、NAFLD を含む代謝性リスク因子と関連しており、NAFLD と胆石の有病率の間には双方向の関係がある [49, 50]。その他のリスク因子には、肥満（特に NASH と密接に関連する中心性肥満）、女性、及び急激かつ大幅な体重減少がある [51-57]。胆石は、胆嚢炎や急性膵炎などの合併症を引き起こすことがある。

胆石は一部の GLP-1 受容体作動薬との関連性が指摘されているため、胆嚢関連障害は今回の安全性評価における注目すべき安全性領域に含めた。また、最近の無作為割り付け試験のメタアナリシス（2022 年）では、対象となったすべての試験において、GLP-1 受容体作動薬は胆嚢又は胆道疾患のリスク増加と関連していたことが示された [58]。このリスクは用量依存的であり、GLP-1 受容体作動薬の使用期間が長くなるほど増加した。したがって、急性胆石症（胆石症）は GLP-1 受容体作動薬のクラスリスクと考えられている [3-7, 9, 10, 30-41]。

胆嚢関連障害のリスクは、事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細は付録 2.7.4.7.4 に示す）及び症候性急性胆嚢疾患の事象について収集した追加データに基づいて評価した。評価は on-treatment 観察期間に基づいて行った。4553 試験については、事前に規定した、胆嚢炎に関してグループ化した基本語（付録 2.7.4.7.3）も評価対象とした。

2.7.4.2.2.6.2　有害事象に基づく胆嚢関連障害－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、既知のリスクである胆嚢関連障害の有害事象について、プラセボ群では被験者の 1.5%（1.1 件/100 人・年）で報告されたのに対し、セマグルチド 2.4 mg 群では 2.5%（1.9 件/100 人・年）で報告された（表 2.7.4.2-9）。これは、セマグルチド 2.4 mg を用いた過去の試験（ウゴービ皮下注 [3, 4]）と一致する結果であった。事象の大部分は非重篤かつ軽度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。セマグルチド 2.4 mg 群の事象の約 3 分の 2 及びプラセボ群の事象の約半数で、事象の転帰は「回復」又は「軽快」であった。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。In-trial 観察期間の結果も同様であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.51〕。

最も高頻度に報告された基本語は胆石症であり（表 2.7.4.2-9）、セマグルチド 2.4 mg 群の被験者の 1.4%、プラセボ群の 0.8%で認められた。セマグルチド 2.4 mg 群の 5 例、プラセボ群の 1 例が血中ビリルビン増加を発現した。血中ビリルビン増加に関連する有害事象は肝関連事象としても評価し、2.7.4.2.2.5.2.3 項に示した。残りの事象は複数の基本語にわたって報告されており、各事象は 1 件ずつの報告であった。

症候性急性胆嚢疾患の事象については、追加のデータ収集が行われた〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7 及び Listing 9.2.7.6〕。On-treatment 観察期間の被験者では、セマグルチド 2.4 mg 群で 5 例 6 件、プラセボ群で 2 例 3 件の事象が認められた。プラセボ群の 2 例は、胆嚢摘出手術を

受けた。セマグルチド 2.4 mg 群の被験者には胆嚢疾患に関連する手術（外科的処置）を受けた被験者はいなかったが、1 例は内視鏡的逆行性胆管膵管造影及び内視鏡的乳頭括約筋切開術を受けていた。

3 件の重篤な有害事象（基本語：急性胆管炎、胆嚢炎及び胆石症）が 2 例で発現し、各投与群で 1 例ずつの発現であった。3 件の事象の転帰はいずれも「回復」であった。重篤な有害事象に関する叙述は、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

事前に規定した、胆嚢炎に関してグループ化した基本語の結果は、付録 2.7.4.7.3、表 7.3.8 に示す。プラセボ群の 1 例の被験者で発現した 1 件の事象が、重篤かつ重度と判定された。セマグルチド 2.4 mg 群では該当する事象の発現は認められなかった。

胆嚢関連障害の詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.3 に示す。

表 2.7.4.2-9　胆嚢関連障害－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	20 (2.5)	26	1.9	6 (1.5)	7	1.1
SAEs	1 (0.1)	1	<0.1	1 (0.3)	2	0.3
Severe AEs	2 (0.3)	2	0.1	1 (0.3)	2	0.3
PTs ≥1%						
Cholelithiasis	11 (1.4)	11	0.8	3 (0.8)	3	0.5

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.6.3　有害事象に基づく胆嚢関連障害－4296 試験

4296 試験では、胆嚢関連障害を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 5.1～7.4%であったのに対し、プラセボ群では 2.5%であった（表 2.7.4.2-10）。これらの事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。事象の約半数は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。最も高頻度に報告された胆嚢関連障害の有害事象は、血中ビリルビン増加であった（血中ビリルビン増加に関連する有害事象は肝関連事象としても評価し、2.7.4.2.2.5.3 項に示した）。3 例の被験者より 5 件の重篤な有害事象が報告され、いずれもセマグルチド群での発現であった。このうち 1 件は治験薬の投与中止に至り、他の 4 件は一時的に治験薬投与を中断した。

詳細は、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.3 に示す。報告された重篤な有害事象の叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-10　　胆嚢関連障害－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			Sema 0.2 mg OD			Sema 0.4 mg OD			Placebo OD		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
All AEs	5 (6.3)	8	6.9	4 (5.1)	5	4.7	6 (7.4)	9	7.9	2 (2.5)	3	2.6
SAEs	1 (1.3)	2	1.7	1 (1.3)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	1 (1.3)	2	1.7	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.7　　急性膵炎

2.7.4.2.2.7.1　　背景及び評価方法

急性膵炎は、GLP-1 受容体作動薬の使用に伴うクラスリスクと考えられている [3-7, 9, 10, 30-41]。したがって、大規模なメタアナリシス [59] 及び FDA と欧州医薬品庁（EMA）による調査 [60] では、GLP-1 受容体作動薬治療による急性膵炎リスクの増加は示唆されていないが、膵炎の既往歴のある被験者や直近で急性膵炎を発症した被験者は臨床試験の対象から除外した。さらに、試験実施中に急性膵炎が疑われる場合には治験薬の投与を中止することとした。

セマグルチドを含む GLP-1 受容体作動薬では、アミラーゼ及びリパーゼの増加がよく知られている [3, 4, 6, 7, 9, 10, 30-41]。この所見の背景にある詳細なメカニズムは現時点では不明であるが、膵臓の腺房に対する GLP-1 受容体作動薬の薬理作用によるものと考えられる。動物試験では、GLP-1 受容体の活性化はタンパク質合成の増加を誘発するが、細胞増殖を誘発しないことが示されている [61, 62]。GLP-1 受容体作動薬は膵酵素の増加をもたらすが、他の徴候や症状がない場合には、膵酵素の増加のみでは急性膵炎を予測することはできない [63-65]。

急性膵炎のリスクは、事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細は付録 2.7.4.7.4 に示す）及び急性膵炎の事象で収集された追加データに基づいて評価した。この評価は on-treatment 観察期間に基づいて行った。さらに、4296 試験では、急性膵炎の事象はイベント判定のために送付されることとなっていた（2.7.4.1.1.5.1 項）。

2.7.4.2.2.7.2　　有害事象に基づく急性膵炎－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、急性膵炎に関連する有害事象はほとんど認められなかった。急性膵炎の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：0.4%及びプラセボ群：0.5%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：0.2 件/100 人・年及びプラセボ群：0.3 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-11）。プラセボ群の 1 件は中等度であり、残りは軽度であった。いずれの事象も転帰は「回復」であった。報告された基本語は、急性膵炎又は膵炎であった。In-trial 観察期間の評価において、新たな有害事象の報告はなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.63〕。

3 件の重篤な有害事象（基本語：すべて急性膵炎）が報告され、そのうち 2 件はセマグルチド 2.4 mg 群、1 件はプラセボ群であった。3 件の事象はいずれも治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、治験薬の投与中止又は投与の一時中断に至った。3 件の事象の転帰はいずれも「回復」であった。重篤な有害事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

急性膵炎の事象で収集された追加データを、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7 及び Listing 9.2.7.5 に示す。臨床検査データならびに事前に規定した、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加に関してグループ化した基本語の結果を 2.7.4.2.2.7.4 項に示す。

急性膵炎に関する詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.4 に示す。

表 2.7.4.2-11　　急性膵炎の有害事象－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	3 (0.4)	3	0.2	2 (0.5)	2	0.3
SAEs	2 (0.3)	2	0.1	1 (0.3)	1	0.2
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.7.3　　有害事象に基づく急性膵炎－4296 試験

4296 試験では、膵炎に関連する事象は認められなかった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.4.1〕。

2.7.4.2.2.7.4　　膵酵素－アミラーゼ及びリパーゼ－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、セマグルチド 2.4 mg 投与により、アミラーゼ及びリパーゼの値がベースラインから 72 週にかけて増加した。増加は最初の 12 週間で最も顕著であった。プラセボ群ではベースラインからの変化は認められなかった。ベースラインの平均値及び 72 週のベースラインに対する比を表 2.7.4.3-2 に示す。168 週（対象被験者数は少ない）までの値を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.5.1 及び 8.3.5.3 に示す。

事前に規定した、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加に関してグループ化した基本語の結果を、それぞれ付録 2.7.4.7.3、表 7.3.4 及び表 7.3.5 に示す。アミラーゼ増加については、報告された事象の件数は少なく、事象を報告した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：0.8%及びプラセボ群：0.5%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：0.6 件/100 人・年及びプラセボ群：0.3 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。すべての事象が非重篤

で、その大半が軽度であった。リパーゼ増加については、事象を報告した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：2.5%及びプラセボ群：1.3%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：1.8 件/100 人・年及びプラセボ群：0.9 件/100 人・年）は、いずれも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。中等度の重篤な有害事象が 1 件認められ、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、本事象により一時的に治験薬投与を中断した。急性合併症、膵炎及びその他の膵臓の異常は認められなかった。当該被験者は本事象から回復し、再発は認められていない。報告された重篤な有害事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

2.7.4.2.2.7.5　膵酵素－アミラーゼ及びリパーゼ－4296 試験

4296 試験では、アミラーゼ及びリパーゼの値は、すべてのセマグルチド群でベースラインから 72 週にかけて増加した。プラセボ群と比較して、セマグルチド群では増加が大きかった。ベースラインの平均値及び 72 週のベースラインに対する比を表 2.7.4.3-3 に示す。

詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.4.2 に示す。

2.7.4.2.2.8　心血管障害

2.7.4.2.2.8.1　背景及び評価方法

NAFLD/NASH と心血管リスクの増加との間には強い相関があり、心血管系疾患が最も頻度の高い合併症である。NAFLD/NASH と心血管系疾患には、肥満、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血圧、脂質異常症及び慢性腎臓病など、いくつかの心代謝リスク因子が共通している [66, 67]。

セマグルチドは、心血管系疾患の既往を有する 2 型糖尿病患者 [68]、又は過体重又は肥満被験者を含む CVOT において、心血管リスクに対する有益な効果を示している [69]。17604 例の被験者を対象とした CVOT（EX9536-4388 試験）では、心血管系疾患の既往を有する過体重又は肥満被験者を対象として、セマグルチド 2.4 mg を週 1 回投与した場合のプラセボに対する優越性が検証され、MACE リスクの 20%減少という臨床的に意義のある結果が得られた [69]。さらに、この試験の結果から、セマグルチド 2.4 mg が血圧や脂質プロファイルを含む心血管系疾患リスクマーカーにも有益な効果を有することが示された。この心血管系疾患リスク低下は、EX9536-4388 試験のデータサブセット〔FIB-4 index に基づく NASH のリスクが高いとされる被験者（事前に規定したサブグループ）〕においても確認された〔Summary of evidence of cardiovascular risk reduction（Module 5.3.5.3）〕。

GLP-1 受容体作動薬は脈拍数を増加させることが知られている [70]。これに対し、セマグルチドを皮下投与した肥満症及び 2 型糖尿病患者 [3, 4, 6, 7]、セマグルチドを経口投与した 2 型糖尿病患者 [9, 10]、及びセマグルチドを皮下投与した心血管系疾患を有する被験者 [69]において認められたように、セマグルチドを含む一部の GLP-1 受容体作動薬は収縮期血圧を低下させる [71]。

心血管障害のリスクは、4553 試験では、in-trial 観察期間を用いて、事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）に基づいて評価した。この評価には、特定の心血管イベント（表 2.7.4.1-3）のイベント判定の結果、脈拍数及び血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）のデータも含まれる。4296 試験では、イベント判定の結果、脈拍数及び心電図に基づいて評価を行った。

2.7.4.2.2.8.2　心血管障害－4553 試験

2.7.4.2.2.8.2.1 有害事象に基づく心血管障害－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、心血管障害の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：10.9%及びプラセボ群：11.4%）及び観察期間（PYO）あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：9.2 件/100 人・年及びプラセボ群：9.0 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-12）。事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った心血管関連の有害事象は、各投与群で 2 例の被験者で発現した。有害事象は複数の器官別大分類及び基本語（被験者の 1%以上で発現した基本語を表 2.7.4.2-12 に示す）にわたって報告された。大部分の被験者で、有害事象の転帰は「回復」又は「未回復」と報告された。3 例の被験者が心血管障害に関連する有害事象により死亡したが、これらはすべてプラセボ群であった（詳細を 2.7.4.2.1.5 項に示す）。

心血管障害の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群においても大きな違いはなかった（セマグルチド 2.4 mg 群：2.9%及びプラセボ群：2.8%、表 2.7.4.2-12）。これらの重篤な有害事象は、複数の基本語にわたって報告された。すべての重篤な有害事象の詳細を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Listing 8.3.2.3 及び Section 8.3.3（叙述）に示す。

イベント判定のために送付された心血管イベントを、2.7.4.2.2.8.2.2 項に示す。

On-treatment 観察期間における事前に規定した、心拍数増加に関するグループ化した基本語の結果を、付録 2.7.4.7.3、表 7.3.6 に示す。

これらの事象を報告した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群では 0.8%、プラセボ群では 1.3%と大きな違いはなかった。これらの事象はいずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。事象の大部分は、転帰「回復」又は「未回復」と報告され、治験薬投与に関する変更が行われた事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-12　心血管障害－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1373.3			667.5		
All AEs	87 (10.9)	127	9.2	45 (11.4)	60	9.0
SAEs	23 (2.9)	26	1.9	11 (2.8)	13	1.9
Severe AEs	15 (1.9)	17	1.2	6 (1.5)	8	1.2
Fatal AEs	0 (0.0)	0	0	3 (0.8)	4	0.6
PTs ≥1%						
Chest pain	12 (1.5)	13	0.9	4 (1.0)	4	0.6
Palpitations	10 (1.3)	13	0.9	4 (1.0)	4	0.6
Dyspnoea	6 (0.8)	6	0.4	5 (1.3)	5	0.7
Angina pectoris	0 (0.0)	0	0	5 (1.3)	5	0.7

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the TFL.

2.7.4.2.2.8.2.2 イベント判定に基づく心血管障害－4553 試験

4553 試験では、独立したイベント判定委員会が、心血管障害（急性冠動脈症候群、脳血管障害及び入院を必要とする心不全）と関連する可能性のある事象を評価した（表 2.7.4.1-3）。中間評価時点で、イベント判定委員会により複数の心血管事象が評価された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Tables 8.3.1.137、8.3.1.139 及び 8.3.1.143〕。これらのうち、各投与群のいくつかの事象がイベント判定委員会により確定された（表 2.7.4.2-13）。イベント判定委員会により評価された事象の詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7 及び Listings 9.2.7.13～9.2.7.15）に示す。

心血管障害による有害事象が原因で 3 例の死亡が報告されたが、イベント判定委員会はこれらのいずれも心血管障害によるものと判定していない（2.7.4.2.1.5 項）。

表 2.7.4.2-13　　イベント判定委員会により確定された心血管障害－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Acute coronary syndrome	4 (0.5)	7	0.51	1 (0.3)	1	0.15
Cerebrovascular events	1 (0.1)	1	0.07	2 (0.5)	2	0.30
Heart failure	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with EAC-confirmed event(s); %: proportion of subjects; E: number of events; R: events per 100 years of observation.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the TFL.

2.7.4.2.2.8.2.3 脈拍数－4553 試験

4553 試験では、ベースラインにおける脈拍数の平均値は、セマグルチド 2.4 mg 群が 75 拍／分、プラセボ群が 74 拍／分であった〔SAS（interim）、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Tables 8.3.6.1〕。ベースラインから 72 週までの変化量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 2 拍／分、プラセボ群では変化はなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Tables 8.3.6.2〕。

個々の脈拍数のベースラインからの最大変化量（ベースラインの脈拍数別）をみると、脈拍数が増加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 群ではわずかに高かった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Tables 8.3.6.3〕。

2.7.4.2.2.8.2.4 血圧－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、血圧の評価（収縮期血圧及び拡張期血圧）は FAS（interim）を用いて行い、詳細を Module 2.7.3.3.4.2.1 に示す。全体として、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインの平均値は基準範囲内であり、投与群間で大きな違いはなかった。いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までに収縮期血圧の低下が認められ、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群では低下の程度が大きかった。拡張期血圧については、意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.2.2.8.3　心血管障害－4296 試験

2.7.4.2.2.8.3.1 イベント判定に基づく心血管障害－4296 試験

4296 試験では、イベント判定に基づき、3 例（セマグルチド 0.2 mg 群：2 例及び 0.4 mg 群：1 例）における 4 件の有害事象が心血管障害と分類された。このうち、非重篤かつ軽度と判定された虚血性脳卒中が 1 件あったが、転帰は「回復」、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。さらに、1 例で一過性脳虚血発作が 2 件認められた。このうち 1 件は軽度、もう 1 件は中等度と判定され、いずれの事象も転帰は「回復」であった。さらに、両事象とも治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、治験薬の投与を一時的に中断した。セマグルチド 0.2 mg 群で 1 件の心突然死が認められたが、治験薬との因果関係は「なし」と判定された（2.7.4.2.1.5 項）。

詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.7.1 に示す。報告された重篤な有害事象の叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.2.8.3.2 脈拍数及び心電図－4296 試験

4296 試験では、ベースラインにおける脈拍数の平均値は、投与群全体で約 74 拍／分であった。セマグルチド群では、脈拍数は 20 週まで増加（約 3～6 拍／分）し、その後ベースライン値に向かって減少した。72 週では、プラセボと比較して脈拍数に統計的に有意な変化や臨床的に問題となる変化は認められなかった。

投与群全体で、被験者の大部分（58.8～66.7%）が、無作為割り付け時の心電図所見は正常であった。72 週では、心電図所見が正常であった被験者の割合は、セマグルチド群で増加した（64.3～76.0%）。無作為割り付け時の心電図所見が、臨床的に大きな問題のない異常所見を示した被験者で、72 週に心電図所見が正常に改善した被験者の割合は、プラセボ群（20.8%）と比較して、セマグルチド群（42.9～47.8%）で高かった。

詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.7.2 及び 12.4.7.3 に示す。

2.7.4.2.2.9 新生物

2.7.4.2.2.9.1 背景及び評価方法

セマグルチド及び他の既承認の GLP-1 受容体作動薬は、非臨床データに基づき、変異原性又は遺伝毒性はないと考えられている [3, 4, 6, 7, 9, 10, 30-41]。全体として、GLP-1 受容体作動薬はヒトにおいて悪性新生物のリスク増加には関連しないと考えられている [72-74]。

NAFLD/NASH 患者は、特に肝臓癌を発症するリスクが高い [75]。癌のリスクが高いのは、代謝機能障害や肥満、2 型糖尿病など NASH と併発することが多い合併症がその一因であると考えられている [75]。

試験における癌のリスクを軽減するため、以下に該当する被験者は、試験への組み入れから除外した：

- 肝細胞癌以外の悪性新生物の併発又はスクリーニング前 5 年以内の既往歴を有する（皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌及びすべての上皮内癌を除く）被験者
- 本人又は家族（一親等血縁者）が、多発性内分泌腫瘍症候群 2 型又は甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者
- 無作為割り付け時に肝細胞癌の既往歴を有する被験者（4553 試験及び 4492 試験のみ）

げっ歯類に対して 2 年間曝露した結果、甲状腺 C 細胞腫瘍が用量依存的に認められた（2.7.4.1.1.2 項）。これらの知見に基づき、甲状腺髄様癌はすべての GLP-1 受容体作動薬における注目すべき安全性領域である。公表データでは、GLP-1 受容体は正常なヒト甲状腺では発現していないことが示されている。したがって、GLP-1 受容体による C 細胞の変異のリスクはヒトでは低いと考えられる。

膵臓癌は、the EMA in Article 5(3) of Regulation (EC) 726/ (EMEA/H/A-5(3)/1369)により、GLP-1 受容体作動薬の潜在的クラスリスクとして指定されている。現在、GLP-1 受容体作動薬による治療が膵臓癌のリスクを高めるという非臨床試験、臨床試験又は市販後のデータによる裏付けはない [60, 72]。しか

し、GLP-1 受容体作動薬による治療を用いた臨床試験では、膵臓の新生物は、依然として注目すべき安全性領域である。

新生物のリスクは、事前に規定した 2 つの MedDRA 検索に基づいて評価した。その検索とは、すべての新生物（良性及び悪性）の検索と、悪性新生物の検索である（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）。4553 試験では、悪性新生物の事象について追加のデータが収集され、甲状腺髄様癌及び膵臓癌を対象とする 2 つの追加 MedDRA 検索が事前に規定された。発症から診断までの潜伏期間が長い可能性があるため、評価は in-trial 観察期間に基づいて行った。

2.7.4.2.2.9.2　新生物－4553 試験

2.7.4.2.2.9.2.1 有害事象に基づくすべての新生物（良性及び悪性）－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、新生物（良性及び悪性）の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：8.5%及びプラセボ群：9.9%）及び観察期間（PYO）あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：6.3 件/100 人・年及びプラセボ群：8.4 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-14）。大部分の事象が非重篤かつ軽度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。セマグルチド 2.4 mg 群の 2 例 2 件、プラセボ群の 3 例 3 件の事象が、治験薬の投与中止に至った。悪性新生物については、2.7.4.2.2.9.2.2 項に示す。

最も高頻度で報告された基本語は、腎嚢胞、大腸ポリープ及び結腸直腸腺腫であった。腎嚢胞は、プラセボ群（0.5%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（1.6%）で発現した被験者の割合が高かった。その他の有害事象は、複数の基本語にわたって報告されており、各基本語内での発現件数は少なく、また、有害事象の原発臓器や投与群間の比較においても、明らかなパターンは認められなかった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群（2.3%）とプラセボ群（2.8%）で大きな違いはなかった。重篤な有害事象は複数の基本語にわたって報告されており、各基本語で報告された事象は 1～3 件であった。報告された重篤な有害事象の叙述については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のうち、3 例（セマグルチド 2.4 mg 群：1 例及びプラセボ群：2 例）が転帰「死亡」となった事象を発現した。転帰「死亡」の事象の詳細については、2.7.4.2.1.5 項に示す。

新生物に関する詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.9 に示す。

表 2.7.4.2-14　新生物－概要及び基本語（1%以上）－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1373.3			667.5		
All AEs	68 (8.5)	86	6.3	39 (9.9)	56	8.4
SAEs	18 (2.3)	20	1.5	11 (2.8)	15	2.2
Severe AEs	9 (1.1)	9	0.7	5 (1.3)	7	1.0
Fatal events	1 (0.1)	1	<0.1	2 (0.5)	3	0.4
PTs ≥1%						
Renal cyst	13 (1.6)	14	1.0	2 (0.5)	2	0.3
Large intestine polyp	7 (0.9)	8	0.6	5 (1.3)	5	0.7
Colorectal adenoma	3 (0.4)	4	0.3	5 (1.3)	6	0.9

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term.
SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.9.2.2 有害事象に基づく悪性新生物－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、悪性新生物の有害事象はほとんど認められなかった。悪性新生物の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：1.8%及びプラセボ群：2.5%）及び観察期間（PYO）あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：1.2 件/100 人・年及びプラセボ群：2.1 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-15）。事象の大部分は重篤で、重度であった。各群で 1 件の事象が治験薬との因果関係が「可能性あり」、残りの事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。セマグルチド 2.4 mg 群で 2 件、プラセボ群で 1 件の事象で治験薬の投与中止に至った。

全体として、有害事象は複数の基本語にわたって報告され、各基本語内で報告された事象は少数（1～2 件）であった。報告された事象の約 3 分の 1 は、皮膚新生物の異なる基本語であった（セマグルチド 2.4 mg 群：4 件及びプラセボ群：7 件）。残りの事象では、特定の基本語が多く発現することはなかった。

セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例とプラセボ群の 2 例で、転帰「死亡」となった事象を発現した。転帰「死亡」の事象の詳細については、2.7.4.2.1.5 項に示す。

報告された重篤な有害事象の叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。悪性新生物の詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.10 に示す。

表 2.7.4.2-15　悪性新生物－概要－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1373.3			667.5		
All AEs	14 (1.8)	16	1.2	10 (2.5)	14	2.1
SAEs	10 (1.3)	10	0.7	7 (1.8)	10	1.5
Severe AEs	8 (1.0)	8	0.6	5 (1.3)	6	0.9
Fatal events	1 (0.1)	1	<0.1	2 (0.5)	2	0.3

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term.
SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.9.2.3 有害事象に基づく膵臓新生物－4553 試験

4553 試験（中間評価）において、セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例で膵臓新生物が 1 件発現した。この事象は重篤な有害事象として報告され、重度で転帰は「未回復」であり、一時的に治験薬の投与が中断された。この事象は 161 日目に報告されたが、それ以前に被験者は膵炎（12 日目）及び膵管内乳頭粘液性腫瘍（42 日目）を発現していた。重篤な有害事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。報告された重篤な有害事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.11 に示す。

2.7.4.2.2.9.2.4 有害事象に基づく甲状腺髄様癌－4553 試験

4553 試験の中間評価では、甲状腺髄様癌は認められなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.12〕。

2.7.4.2.2.9.3　新生物－4296 試験

2.7.4.2.2.9.3.1 有害事象に基づくすべての新生物（良性及び悪性）－4296 試験

4296 試験では、新生物（良性及び悪性）はプラセボ群と比較してセマグルチド群で多く報告された。新生物を報告した被験者の割合は、セマグルチド群で 12.5～17.3%、プラセボ群では 7.5%であった（表 2.7.4.2-16）。

事象の大部分は非重篤かつ軽度であった。8 例の被験者で 8 件の重篤な有害事象が発現したが、すべてセマグルチド群であった。このうち 2 件は治験薬の投与中止に至った。悪性新生物については、2.7.4.2.2.9.3.2 項に示す。

最も高頻度で報告された事象は、結腸腺腫を含む大腸ポリープ（9 件、すべてセマグルチド群）及び腎嚢胞（セマグルチド群：4 件及びプラセボ群：1 件）であった。その他のすべての新生物は 1～2 件報告されており、原発臓器や投与群間の比較においても、明らかなパターンは認められなかった。

カルシトニンの平均値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.6.2 に示す。

表 2.7.4.2-16　　新生物－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	117.0			112.2			118.7			119.6		
All AEs	10 (12.5)	12	10.3	11 (14.1)	14	12.5	14 (17.3)	15	12.6	6 (7.5)	6	5.0
SAEs	2 (2.5)	2	1.7	4 (5.1)	4	3.6	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	2 (2.5)	2	1.7	3 (3.8)	3	2.7	1 (1.2)	1	0.8	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; OD: once daily.

詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.6.1 に示す。報告された重篤な有害事象の叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.2.9.3.2 有害事象に基づく悪性新生物－4296 試験

4296 試験では、悪性新生物を発現した被験者の割合は、セマグルチド 0.1 mg 群及び 0.2 mg 群でそれぞれ 1.3%及び 2.6%であり、発現件数はそれぞれ 1 件及び 2 件であった。プラセボ群及びセマグルチド 0.4 mg 群では有害事象は報告されなかった（表 2.7.4.2-17）。有害事象 2 件は重篤な有害事象（基本語：子宮内膜腺癌及び末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明）であり、そのうち 1 件は治験薬の投与中止に至った。すべての有害事象は重度で、転帰は「未回復」であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

表 2.7.4.2-17　悪性新生物－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			Sema 0.2 mg OD			Sema 0.4 mg OD			Placebo OD		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	117.0			112.2			118.7			119.6		
All AEs	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; OD: once daily.

詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.6.1 に示す。報告された重篤な有害事象の叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.2.10　急性腎不全

2.7.4.2.2.10.1　背景及び評価方法

GLP-1 受容体作動薬による胃腸障害の副作用（悪心、下痢及び嘔吐）は、脱水や稀な例では急性腎障害を引き起こす可能性がある [3-5]。このため、患者には、胃腸障害に関連する脱水の潜在的なリスクについて説明し、十分な水分補給を心がけるよう注意を促す必要がある。軽度、中等度、重度のいずれの腎機能障害患者においてもセマグルチドの用量調節は必要ない（Module 2.7.2.3.1.3.2）。

NASH 及び肥満は慢性腎臓病発症リスクの増加と関連しており [76-78]、脱水症状が起こった場合には急性腎不全を発症するリスクが高まる。急性腎不全のリスクを軽減するため、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者はすべての試験への組み入れから除外した。

ノボ ノルディスク社が実施した第 3 相慢性腎臓病アウトカム試験（NN9535-4321 試験）では、セマグルチド 1.0 mg が慢性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者の腎機能に有益な効果を持つことが示され、セマグルチドは臨床的に重要な腎アウトカムのリスク及び心血管死のリスクを低減した [79]。

4553 試験では、急性腎不全のリスクは、事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細は付録 2.7.4.7.4 に示す）及び on-treatment 観察期間に基づいて評価した。また、eGFR〔Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI 式）[23] を使用して推定〕及びクレアチニンについても評価した。

4296 試験では、器官別大分類「腎および尿路障害」及び「外科および内科処置」に関連する基本語、eGFR（CKD-EPI 式 [23] を使用して推定）及びクレアチニンに基づいて評価した。

2.7.4.2.2.10.2　急性腎不全－4553 試験

2.7.4.2.2.10.2.1有害事象に基づく急性腎不全－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、急性腎不全に関連する有害事象はほとんど認められなかった。急性腎不全の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：0.6%及びプラセボ群：0.5%）及び

単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：0.7 件/100 人・年及びプラセボ群：0.3 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-18）。急性腎不全に関連する有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。半数以上の事象において、転帰は「回復」であった。セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例で、治験薬の投与中止に至った事象が 1 件発現した。有害事象は、主に基本語の急性腎障害、腎不全、高窒素血症及び腎機能障害として報告された。最も高頻度で報告された基本語は急性腎障害で、セマグルチド 2.4 mg 群の 3 例で 4 件、プラセボ群の 1 例で 1 件報告された。

In-trial 観察期間の評価において、新たな有害事象は報告されなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.81〕。

セマグルチド 2.4 mg 群の 2 例で、3 件の重篤な有害事象（高窒素血症、急性腎障害及び腎不全）が発現した。1 件は治験薬の投与中止に至り、残り 2 件は一時的に治験薬の投与を中断した。いずれにおいても、被験者は当該事象から回復した。重篤な有害事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

急性腎不全の詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.5 に示す。

表 2.7.4.2-18　　急性腎不全－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	5 (0.6)	9	0.7	2 (0.5)	2	0.3
SAEs	[redacted]					
Severe AEs						

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.10.2.2eGFR 及びクレアチニン－4553 試験

4553 試験（中間評価）における eGFR 及びクレアチニンについて、ベースライン時の平均値及び 72 週のベースラインに対する比を表 2.7.4.3-2 に示す。168 週（対象被験者数は少ない）までの期間に収集された値、経時的な平均値のプロット、in-trial 観察期間のデータについては、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.5 に示す。

eGFR の平均値は最初の 12 週間でわずかに減少した。72 週（中間評価）では、ベースラインと比較して変化はなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figure 8.3.5.11〕。eGFR の平均値はセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群とで違いは認められなかった。

無作為割り付け時のクレアチニンの平均値は、投与群間で大きな違いはなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Figure 8.3.5.10〕。セマグルチド 2.4 mg 群のクレアチニンの平均値は、最初の 12 週間でわずかに増加した後、安定し、その後徐々にベースライン値に向かって減少した。72 週（中

間評価）では、ベースラインと比較して変化はなく、プラセボ群との違いも認められなかった。プラセボ群ではクレアチニン値に変化は認められなかった。

2.7.4.2.2.10.3　急性腎不全－4296 試験

2.7.4.2.2.10.3.1有害事象に基づく急性腎不全－4296 試験

4296 試験では、器官別大分類「腎および尿路障害」及び「外科および内科処置」より関連する基本語を用いて急性腎不全を評価した。器官別大分類「腎および尿路障害」では、急性腎不全の事象を評価する上で、基本語の腎機能障害、急性腎障害及び腎不全が関連すると考えられた。これらの基本語では 6 件の事象が特定された。これらの事象は複数の基本語にわたって報告されており、特定の投与群で多く報告されることはなかった（表 2.7.4.2-19）。これらの事象は稀な事象と定義されたため、その叙述を治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3〕に示す。

セマグルチド 0.2 mg 群で報告された急性腎不全 2 件が、重篤な有害事象と判定され一時的に治験薬投与を中断した。さらに、これらの事象のうち 1 件は重度と判定された。その他の事象はすべて軽度又は中等度であった。

急性腎不全に関連する基本語は、器官別大分類「外科および内科処置」では報告されなかった。この器官別大分類で報告された基本語の詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 14.3.1.6 に示す。

表 2.7.4.2-19　腎機能障害、急性腎障害及び腎不全－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
Renal and urinary disorders	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
Renal impairment	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
Acute kidney injury	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
Renal failure	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.10.3.2eGFR 及びクレアチニン－4296 試験

4296 試験では、無作為割り付け時の eGFR の平均値は、投与群間で大きな違いはなかった（91.9～98.2 mL/min/1.73 m^2）。他の群と比較して、セマグルチド 0.2 mg 群ではベースラインで軽度の腎機能障害を有する被験者の割合が高かった（37.2%）（2.7.4.1.3.1.2 項）。試験中、eGFR の平均値は投与群全体で減少した。この変化は、最初の 12～20 週で最も顕著であり、主にセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4

mg 群で認められた。72 週のベースラインに対する比は、セマグルチド 0.2 mg 群で最も低く、他のセマグルチド群及びプラセボ群では同程度であった。

クレアチニンの平均値はセマグルチド群で増加した。この変化は主にセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で認められ、最初の 12～20 週間で最も顕著であったが、その後は値が安定するか、又は徐々にベースライン値に向かって減少した。72 週のベースラインに対する比は、セマグルチド 0.2 mg 群でわずかに高く、セマグルチド 0.1 mg 群及び 0.4 mg 群、ならびにプラセボ群では同程度であった。

eGFR 及びクレアチニンのベースラインの平均値と 72 週のベースラインに対する比を、表 2.7.4.3-3 に示す。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.5.3 に示す。

2.7.4.2.2.11　低血糖

2.7.4.2.2.11.1　背景及び評価方法

GLP-1 受容体作動薬は、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進する。血中グルコース濃度が上昇していないと、GLP-1 受容体作動薬はインスリン分泌に対してほとんど又はまったく活性を示さないため、低血糖のリスクは低いと考えられている [80]。

2 型糖尿病を有する被験者では、低血糖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併用する糖尿病治療薬、特にインスリン及びスルホニルウレア薬によって影響を受ける。セマグルチド皮下投与及びその他の GLP-1 受容体作動薬は、インスリン又はスルホニルウレア薬と併用する場合、単独療法で使用する場合と比較して低血糖のリスクが増加する [3, 4, 6, 7]。さらに、体重減少はインスリン感受性を改善し、血糖コントロールが改善される可能性がある。そのため、血糖降下治療が適切に調整されない場合には、低血糖のリスクが増加する可能性がある。

4553 試験の試験期間中、2 型糖尿病を有する被験者に非重篤な低血糖が発現した場合、有害事象としては報告せず低血糖フォームのみを使用し報告されたが、低血糖が重篤な有害事象の基準に合致する場合は、重篤な有害事象として報告することとしていた。なお、規定された空腹来院時の空腹時血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満である場合は、治験責任医師の判断により、低血糖としての報告ではなく、有害事象として報告された。2 型糖尿病を有さない被験者については、血糖値はモニタリングされず、低血糖が発現した場合はすべて有害事象としてのみ報告された。

4553 試験では、2 型糖尿病を有する被験者が報告した低血糖は、ADA2023 分類 [29] に従ってレベル 1～3 に分類した（表 2.7.4.2-20）。低血糖は、ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者と試験期間中に 2 型糖尿病と診断された被験者に分けて評価した。2 型糖尿病を有さない被験者については、事前に規定した MedDRA 検索に基づいて低血糖の有害事象を評価した。

表 2.7.4.2-20　低血糖の分類－2 型糖尿病を有する被験者－4553 試験

Level	Glycaemic criteria	Description
Hypoglycaemia alert value (level 1)	<3.9 mmol/L (70 mg/dL) and ≥3.0 mmol/L (54 mg/dL)	Sufficiently low for treatment with fast-acting carbohydrate and dose adjustment of glucose-lowering therapy
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	<3.0 mmol/L (54 mg/dL)	Sufficiently low to indicate serious, clinically important hypoglycaemia
Severe hypoglycaemia (level 3)	No specific glucose threshold	A severe event characterised by altered mental and/or physical functioning that requires assistance from another person for recovery.

T2D: type 2 diabetes.
Based on ADA 2023[29]

4296 試験では、2 型糖尿病を有する被験者が報告した低血糖は、ADA2013 分類[42]を使用して評価し、さらに表 2.7.4.2-21 に示したノボ ノルディスク社の低血糖の分類に基づいて「重大な又は血糖値確定症候性低血糖」として評価した。2 型糖尿病を有さない被験者については、低血糖は ADA 分類のみに従って、重大な低血糖又は推定症候性低血糖として分類した。

表 2.7.4.2-21　ノボ ノルディスク社の低血糖の分類－2 型糖尿病を有する被験者－4296 試験

Classification	Glycaemic criteria
Severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemia:	Severe according to the ADA classification [a] *or* BG confirmed by a plasma glucose value <3.1 mmol/L (56 mg/dL) with symptoms, consistent with hypoglycaemia

a: Severe hypoglycaemia according to the ADA 2013 classification: plasma glucose ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL); or alleviation of symptoms; or seizure, coma or fatal[42]
ADA: American Diabetes Association; BG: blood glucose

各試験における低血糖の詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1（治験実施計画書 10.8 項）及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.1.1（治験実施計画書）に示す。

本概要では、低血糖のリスクは、特定の低血糖フォームを使用して報告された低血糖及び報告された有害事象に基づき評価した。評価は on-treatment 観察期間に基づいて行われ、2 型糖尿病を有する被験者と 2 型糖尿病を有さない被験者に分けて評価した。4553 試験には、事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）が含まれる。

2.7.4.2.2.11.2　低血糖－4553 試験

2.7.4.2.2.11.2.1 低血糖－2 型糖尿病を有する被験者－4553 試験

2 型糖尿病を有する被験者

4553 試験（中間評価）において、ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者では、低血糖を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かったが（セマグルチド群：19.3%及びプラセボ群：13.1%）、単位時間あたりの発現件数については、プラセボ群の方が高かった（セマグルチド群：39.6 件/100 人・年及びプラセボ群：51.3 件/100 人・年）（表 2.7.4.2-22）。いずれ

の投与群においても複数の事象を発現した被験者が数例いたため、単位時間あたりの発現件数に影響が及んだ。

ADA2023 分類[29]に基づくと、低血糖の大部分はレベル 1 であった。臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）は、セマグルチド 2.4 mg 群の被験者の 6.1%、プラセボ群の 5.0%で認められた。重大な低血糖（レベル 3）は、セマグルチド 2.4 mg 群で 2.2%（10 例）、プラセボ群で 0.5%（1 例）で報告された（表 2.7.4.2-22）。すべての重大な低血糖を、表 2.7.4.2-23 に示す。被験者の大部分は、食事又は飲料で回復したが、2 例の被験者はグルコースの静脈内投与を受けた。報告されたレベル 3 の低血糖の半数では、血漿グルコース濃度は 3.0 mmol/L（54 mg/dL）を超えており、大部分の被験者では、その原因となり得る要因（インスリン又はスルホニルウレア薬による治療、食事内容の変化、欠食等）が認められた。

全体として、レベル 2 及びレベル 3 の低血糖は、セマグルチド 2.4 mg 群の 7.4%、プラセボ群の 5.4%で報告された。レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現した被験者のうち、セマグルチド 2.4 mg 群では約半数、プラセボ群では 3 分の 2 が、低血糖発現時にインスリン又はスルホニルウレア薬による治療を受けていた〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7 及び Listing 9.2.7.19〕。ベースラインでインスリン又はスルホニルウレア薬による治療を受けていた被験者の割合は、2 つの投与群で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-22　低血糖－on-treatment 観察期間－ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	446			222		
Observation time (years)	749.3			355.1		
All episodes	86 (19.3)	297	39.6	29 (13.1)	182	51.3
Hypoglycaemia alert value (level 1)	62 (13.9)	157	21.0	20 (9.0)	120	33.8
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	27 (6.1)	51	6.8	11 (5.0)	42	11.8
Severe hypoglycaemia (level 3)	10 (2.2)	11	1.5	1 (0.5)	1	0.3
Level 2 or 3	33 (7.4)	62	8.3	12 (5.4)	43	12.1

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.
Hypoglycaemic episodes are categorised according to the ADA 2023 classification.[29]

表 2.7.4.2-23　　重大な低血糖（レベル 3）の一覧－on-treatment 観察期間－ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者－SAS（interim）－4553 試験

Trial/ Subject ID/ Sex/Age/BMI/ Treatment	Onset day	Plasma glucose	Treatment	Other relevant details
Trial 4553/ 101009/ F/4[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	412	69 mg/dL	Something to eat or drink (carbohydrates)	• The subject was feeling dizzy • A change of diet was reported
Trial 4553/ 137012/ F/3[redacted]/4[redacted]/ [redacted]	246	39 mg/dL	IV glucose (drip)	• The subject was feeling discomfort/unease (malaise), feeling dizzy, headache, trembling • The subject was also treated with SU at the time of the episode.
Trial 4553/ 160003/ F/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	647	NA	Something to eat or drink (carbohydrates)	• The subject was sweating. Symptoms categorised as “other” were also reported. • The subject was also treated with insulin at the time of the episode.
Trial 4553/ 211038/ F/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	38	67 mg/dL	Something to eat or drink (carbohydrates)	• The subject was feeling discomfort/unease (malaise), headache, rapid or irregular heartbeat (palpitations), sweating and trembling • A change of diet was reported • The subject was also treated with insulin at the time of the episode.
Trial 4553/ 211038/ F/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	201	49 mg/dL	Something to eat or drink (carbohydrates)	• The subject experienced headache and trembling • The subject was also treated with insulin at the time of the episode.
Trial 4553/ 341001/ M/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	66	NA	Something to eat or drink (carbohydrates)	• Subject was feeling dizzy, sweating and trembling. • Subject was unconscious. • The subject had missed a meal.
Trial 4553/ 424004/ M/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	88	3.6 mmol/L	Something to eat or drink (carbohydrates)	• Subject was feeling confused, discomfort/unease (malaise), dizzy, drowsy, headache, reduced ability to coordinate movement, reduced balance, sight problems • The subject had missed a meal. • Mixed up the medications
Trial 4553/ 574004/ F/6[redacted]/2[redacted]/ [redacted]	36	72 mg/dL	Something to eat or drink (carbohydrates)	• Subject was feeling confused, discomfort/unease (malaise), dizzy, headache, rapid or irregular heartbeat (palpitations), sight problems
Trial 4553/ 600004/ M/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	504	63 mg/dL	Something to eat or drink (carbohydrates)	• Subject was feeling confused, discomfort/unease (malaise) and sweating

Trial/ Subject ID/ Sex/Age/BMI/ Treatment	Onset day	Plasma glucose	Treatment	Other relevant details
Trial 4553/ 704007/ F/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	38	60 mg/dL	Something to eat or drink (carbohydrates)	• Subject was feeling confused, discomfort/unease (malaise), dizzy, drowsy, hungry and headache as well as reduced ability to coordinate movement and reduced balance. • The subject had missed a meal.
Trial 4553/ 792003/ F/6[redacted]/2[redacted]/ [redacted]	131	2.2 mmol/L	IV glucose (drip)	• Subject had rapid or irregular heartbeat (palpitations). • A change of diet was reported. • The subject was also treated with insulin at the time of the episode. • On the day of the episode the subject also reported an AE of gastroenteritis.
Trial 4553/ 792004/ M/5[redacted]/3[redacted]/ [redacted]	542	NA	Something to eat or drink (carbohydrates)	• Subject was feeling confused, discomfort/unease (malaise), hungry, rapid or irregular heartbeat (palpitations), reduced ability to coordinate movement, sweating and trembling. • On the day of the episode the subject also reported “vomiting”.

BMI: body-mass index (at baseline); age: age at baseline (years); PT: preferred term; M: male; F: female; IV: intravenous; NA: not applicable; SU: sulfonylurea.

4553 試験中に 2 型糖尿病と診断された被験者

4553 試験の中間評価時点までに 2 型糖尿病と診断された被験者は、セマグルチド 2.4 mg 群で 11 例、プラセボ群で 18 例であった。このうち、セマグルチド 2.4 mg 群の 5 例で 33 件の低血糖が認められた。その大部分はレベル 1 であり、レベル 3 は認められなかった。プラセボ群では、3 例で 3 件の低血糖が認められた。このうち 1 件はレベル 3 に分類された。詳細を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.125 に示す。

2.7.4.2.2.11.2.2有害事象に基づく低血糖－4553 試験

2 型糖尿病を有する被験者

4553 試験（中間評価）では、ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者における数件の低血糖が、誤って有害事象として報告された。これらのうち、1 件を除くすべてが、治験実施計画書で規定した低血糖フォームを使用した報告も行われた。したがって、低血糖フォームで報告された低血糖を、計画通りに本評価の基盤とした（2.7.4.2.2.11.2.1 項）。有害事象として報告された低血糖を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.52 及び 8.3.1.54 に示す。

重篤な有害事象は 2 件報告され、各投与群でそれぞれ 1 件ずつ報告された。2 件の事象は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された。いずれの事象も転帰は「回復」であった。1 例の被験者はグルコースの静脈内投与を受けた。この被験者では、その原因と

なり得る要因（スルホニルウレア薬による治療及び欠食）が認められた。重篤な有害事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

2 型糖尿病を有さない被験者

2 型糖尿病を有さない被験者では、各投与群で 1 例 1 件の低血糖が報告された。いずれの事象も非重篤かつ軽度であり、転帰は「回復」、治験薬の投与中止にも至らなかった。

詳細を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Tables 8.3.1.53 及び 8.3.1.56 に示す。In-trial 観察期間の評価において、新たな有害事象は報告されなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.57〕。

2.7.4.2.2.11.3　低血糖－4296 試験

2 型糖尿病を有する被験者

4296 試験では、2 型糖尿病を有する被験者のサブグループが被験者全体の 62.2%を占めた。

2 型糖尿病を有する被験者では、低血糖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 0.1 mg 群及び 0.4 mg 群で高かったが、セマグルチド群間では用量依存性は認められなかった（表 2.7.4.2-24）。セマグルチド群では、被験者の 5.9～10.2%で重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ノボ ノルディスク社の分類、表 2.7.4.2-21）が発現しており、プラセボ群では 4.0%であった。

ADA2013 分類 [42] に基づく確定症候性低血糖は、全低血糖の大部分を占め、セマグルチド 0.4 mg 群で発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数ともに最も高かった（表 2.7.4.2-24）。セマグルチド群では、重大な低血糖が 4 件（セマグルチド 0.4 mg 群では 0 件）、推定症候性低血糖が 15 件報告された。

セマグルチド 0.1 mg 群の 1 例で症候性低血糖が発現し、重篤な有害事象として報告された。この低血糖は重度と判定されたが、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.9 に示す。報告された重篤な有害事象に関する叙述を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-24　低血糖－on-treatment 観察期間－2 型糖尿病を有する被験者－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	49			51			49			50		
Observation time (years)	70.1			68.3			70.2			71.0		
All episodes	15 (30.6)	54	77.0	10 (19.6)	30	43.9	14 (28.6)	66	94.0	10 (20.0)	18	25.4
Severe or BG confirmed symptomatic (NN classification)	3 (6.1)	3	4.3	3 (5.9)	5	7.3	5 (10.2)	17	24.2	2 (4.0)	2	2.8

	Sema 0.1 mg OD			Sema 0.2 mg OD			Sema 0.4 mg OD			Placebo OD		
Severe (ADA 2013 classification)	2 (4.1)	2	2.9	1 (2.0)	2	2.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2 型糖尿病を有さない被験者

2 型糖尿病を有さない被験者で低血糖を発現した被験者の割合は、プラセボ群（20.0%）と比較してセマグルチド群（6.3～9.7%）で低かった。いずれの低血糖も重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ノボ ノルディスク社の分類）や、重大な低血糖（ADA2013 分類 [42]）ではなかった。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.9 に示す。

2.7.4.2.2.12　網膜障害

2.7.4.2.2.12.1　背景及び評価方法

代謝性疾患である NASH は、肝臓のインスリン感受性やインスリン分泌の低下、2 型糖尿病及び関連合併症の発症リスクの増加など、他の代謝機能障害と密接に関連している [81]。

糖尿病網膜症はよく知られた糖尿病の細小血管合併症であり、コントロール不良の 2 型糖尿病に伴う慢性的な高血糖が一因となり引き起こされる。その他の要因としては、コントロール不良な高血圧や脂質異常症がある。しかしながら、血糖コントロールの急速な改善が初期の糖尿病網膜症の悪化と関連する可能性がある [82-84]。この矛盾した現象は、早期悪化（early worsening）と呼ばれ、インスリン治療ではよく知られており、インスリン製剤の製品情報にも記載されている。このリスクは、特に長期間にわたり糖尿病に罹患しており、血糖コントロール不良で、グリコヘモグロビン（HbA1c）が急激かつ大幅に低下し、糖尿病網膜症の既往歴を有している患者において認められている [82-84]。時間の経過に伴い、糖尿病網膜症の早期悪化は、血糖の改善による網膜合併症の減少により相殺されると考えられている [83-93]。

糖尿病網膜症の合併症は、2 型糖尿病を有する被験者に対するセマグルチド治療における既知のリスクであるため、コントロール不良で潜在的に不安定な糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者は、すべての試験の組み入れから除外した。4553 試験では、2 型糖尿病を有する被験者を対象に、試験実施中に眼科的検査を実施した。

網膜障害のリスクは、事前に規定した MedDRA 検索、特定のイベントフォームのデータ、及び眼科的検査（4553 試験の 2 型糖尿病を有する被験者で実施）に基づいて評価した。発症から診断までの期間が長い可能性があるため、評価は in-trial 観察期間に基づき行った。MedDRA 検索用語の詳細を、付録 2.7.4.7.4 に示す。

2.7.4.2.2.12.2　網膜障害－4553 試験

2.7.4.2.2.12.2.1有害事象に基づく網膜障害－4553 試験

4553 試験（中間評価）において、ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者では、網膜障害の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：3.1%及びプラセボ群：4.1%）及び観察期間

（PYO）あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：2.6 件/100 人・年及びプラセボ群：3.2 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-25）。

各群で 1 件の事象が中等度であったが、報告されたその他の有害事象は軽度であった。事象の大部分は転帰「未回復」であった。すべての有害事象は治験薬との因果関係は「なし」と判定され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

最も高頻度に報告された基本語は糖尿病網膜症であり、セマグルチド 2.4 mg 群では 5 例 7 件、プラセボ群では 3 例 3 件報告された。その他の有害事象は、複数の基本語にわたっており、特定の基本語が多く発現することはなかった。

4553 試験では、有害事象が糖尿病網膜症の新たな発症又は悪化によるものと治験責任医師により判断された場合、追加データの収集を行った。10 例から報告された 12 件の有害事象について追加データの収集を行った。すべての事象は治験実施計画書で予定された眼科的検査で特定されたものであり、眼に関連する症状の発現に基づくものではなかった。すべての事象は非重篤で、軽度かつ非増殖性であり、視力低下は認められず、事象に対する治療は必要とされなかった。特定のイベントフォームで報告された追加情報に関する詳細を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7 及び Listings 9.2.7.9 に示す。

セマグルチド 2.4 mg 群において、加齢黄斑変性の重篤な有害事象が 1 件報告された。この事象の重症度は中等度であり、転帰は「未回復」であった。治験薬との因果関係は「なし」と判定され、治験薬の投与中止には至らなかった。報告された重篤な有害事象の叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

網膜障害に関する詳細を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.13 に示す。

表 2.7.4.2-25　網膜障害－概要及び基本語（1%以上）－ベースライン時に 2 型糖尿病を有する被験者－in-trial 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	446			222		
Observation time (years)	770.3			374.6		
All AEs	14 (3.1)	20	2.6	9 (4.1)	12	3.2
SAEs	[redacted]					
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
PTs ≥1%						
Diabetic retinopathy	5 (1.1)	7	0.9	3 (1.4)	3	0.8

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects; T2D: type 2 diabetes
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.12.3　網膜障害－4296 試験

網膜障害の有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 1.2～3.8%（1～3 例に相当）であり、プラセボ群では 1.3%であった（表 2.7.4.2-26）。セマグルチド 0.2 mg 群の 2 例で糖尿病網膜症がそれぞれ 1 件ずつ発現し、残りの事象は網膜動脈閉塞、視力障害及び硝子体浮遊物であった。すべての事象は非重篤で、投与中止に至ったものはなく、重症度はすべて軽度であった。すべての事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.8 に示す。

表 2.7.4.2-26　網膜障害－MedDRA 検索－in-trial 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	117.0			112.2			118.7			119.6		
All AEs	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.8)	3	2.7	1 (1.2)	1	0.8	1 (1.3)	1	0.8
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of observation; OD: once daily.

2.7.4.2.2.13　免疫原性

2.7.4.2.2.13.1　背景及び評価方法

セマグルチドはタンパク製剤のため、局所又は全身の免疫原性に関連する有害事象あるいは抗セマグルチド抗体の産生を引き起こす潜在的リスクがある。そのため、免疫原性に関連する有害事象をセマグルチドの注目すべき安全性領域とした。

免疫原性のリスクは、事前に規定した 2 つの MedDRA 検索（アレルギー反応及び注射部位反応）に基づいて評価した（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）。評価は、on-treatment 観察期間に基づいて行った。

免疫原性は、さらに抗セマグルチド抗体の測定により評価した（2.7.4.2.2.13.4 項）。抗セマグルチド抗体は、4553 試験及び 4296 試験において、治療期間を通して特定の来院時、及び 4296 試験の事後調査来院で測定した（進行中の 4553 試験においては、中間データベースロック時にまだ事後調査来院に達していない）。補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では、抗セマグルチド抗体の測定は行っていない。抗体の測定法及び結果の詳細を、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.4.2.2.13.2　有害事象に基づく免疫原性－4553 試験

2.7.4.2.2.13.2.1アレルギー反応

4553 試験（中間評価）で、on-treatment 観察期間において、アレルギー反応の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：7.6%及びプラセボ群：6.8%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：5.2 件/100 人・年及びプラセボ群：5.6 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-27）。1 件を除いたすべての有害事象が非重篤であり、さらにこれらの非重篤な事象のうち 1 件を除いてすべて軽度又は中等度であった。有害事象の大部分は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。最も高頻度に報告された基本語は発疹及び湿疹であった。

アレルギー反応に関連する 1 件の重篤な有害事象が、基本語のワクチンアレルギーとして報告されたが、治験責任医師は治験薬との因果関係は「なし」と判定した〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3〕。

In-trial 観察期間中の結果も同様であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.66〕。

表 2.7.4.2-27　アレルギー反応－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	61 (7.6)	69	5.2	27 (6.8)	35	5.6
SAEs	[redacted]					
Severe AEs						
PTs ≥1%						
Rash	17 (2.1)	18	1.3	5 (1.3)	5	0.8
Eczema	13 (1.6)	13	1.0	6 (1.5)	7	1.1
Urticaria	4 (0.5)	4	0.3	4 (1.0)	4	0.6

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.13.2.2注射部位反応

4553 試験（中間評価）では、注射部位反応の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：4.0%及びプラセボ群：4.3%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：3.2 件/100 人・年及びプラセボ群：3.2 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-28）。すべての有害事象が非重篤で、軽度又は中等度であった。有害事象

の半数以上は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。最も高頻度に報告された基本語は注射部位内出血及び注射部位疼痛であった。

注射部位反応のグループ化した基本語の結果を、付録 2.7.4.7.3、表 7.3.7 に示す。In-trial 観察期間の評価において、新たな有害事象の報告はなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.69〕。

表 2.7.4.2-28　注射部位反応－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	32 (4.0)	43	3.2	17 (4.3)	20	3.2
SAEs	0 (0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	0 (0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
PTs ≥1%						
Injection site bruising	14 (1.8)	17	1.3	8 (2.0)	10	1.6
Injection site pain	9 (1.1)	9	0.7	4 (1.0)	4	0.6

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event, PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.13.3　有害事象に基づく免疫原性－4296 試験

2.7.4.2.2.13.3.1アレルギー反応

アレルギー反応を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 6.2～9.0%であったのに対し、プラセボ群では 7.5%であった（表 2.7.4.2-29）。最も高頻度に報告された基本語は発疹であった。

すべての事象は非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。各投与群において、事象の大部分は軽度であり、中等度であった事象は少数であった。事象の大部分は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.10.2 に示す。

表 2.7.4.2-29　　アレルギー反応－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			Sema 0.2 mg OD			Sema 0.4 mg OD			Placebo OD		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
All AEs	7 (8.8)	8	6.9	7 (9.0)	11	10.4	5 (6.2)	5	4.4	6 (7.5)	9	7.9
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.13.3.2注射部位反応

注射部位反応を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 5.0～7.7%であったのに対し、プラセボ群では 6.3%であった（表 2.7.4.2-30）。最も高頻度に報告された基本語は注射部位内出血であった。

すべての事象は非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。すべての投与群において、事象の大部分は治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定され、転帰は「回復」であった。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.10.3 に示す。

表 2.7.4.2-30　　注射部位反応－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			Sema 0.2 mg OD			Sema 0.4 mg OD			Placebo OD		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
All AEs	4 (5.0)	5	4.3	6 (7.7)	12	11.3	6 (7.4)	9	7.9	5 (6.3)	7	6.2
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.13.4　抗体

4553 試験及び 4296 試験における抗体の測定法及び結果の詳細を、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では、抗セマグルチド抗体の測定は行っていない。

全体として、抗セマグルチド抗体の産生がセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに影響を及ぼすという兆候は認められなかった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 5.3.3〕。

2.7.4.2.2.13.4.1抗セマグルチド抗体－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、SAS（interim）の被験者について抗セマグルチド抗体の評価を行った。セマグルチド 2.4 mg を投与した 3 例（0.4%）で抗セマグルチド抗体が陽性であった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 5.2.2〕。これらの被験者のいずれも、ベースライン時には抗体陰性であった。抗セマグルチド抗体陽性であった 3 例はすべて、内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を有する抗体も陽性であった。抗体価の範囲は 15～120 で、中央値は 30 であった。

4553 試験は進行中であるため、抗体の中和作用については評価していない。この評価では、セマグルチドのウォッシュアウトが必要となるため、本試験の Part 2 後の事後調査来院時に評価可能となる。

抗セマグルチド抗体が、いずれかの時点で陽性であった被験者で発現した有害事象について、陰性であった被験者と比較した結果、セマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに抗セマグルチド抗体が影響を及ぼす可能性は示唆されなかった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 5.3.3〕。

2.7.4.2.2.13.4.2抗セマグルチド抗体－4296 試験

4296 試験では、セマグルチド群の 7 例で抗セマグルチド抗体が陽性であったが、そのほとんどは一過性であった。ベースライン時には、いずれの被験者も抗セマグルチド抗体陰性であった。抗体反応のレベル（%B/T）は低かった（放射免疫測定法において結合抗体が 7.0%未満）。

抗セマグルチド抗体陽性であった被験者のうち、1 例を除いては、内因性 GLP-1 に対する交叉反応性を有する抗体も陽性であった。2 例は事後調査来院時にも抗セマグルチド抗体陽性であった。この 2 例はいずれも、セマグルチド又は内因性の GLP-1 に対する *in vitro* 中和作用は認められなかった。抗セマグルチド抗体陽性の被験者のいずれも、臨床的に問題となる作用を有する抗体の産生は認められなかった。抗体に関する詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.10.4 及び Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）、Section 5.2.1 に示す。

2.7.4.2.2.14　精神障害

2.7.4.2.2.14.1　背景及び評価方法

GLP-1 受容体は、脳を含む体内の複数の臓器及び組織で発現している [12, 17, 18]（2.7.4.1.1.1 項）。中枢作用性の薬については、メンタルヘルスに影響を及ぼす可能性を検討することが重要視されている。NASH を含む慢性疾患患者の多くは、精神障害、特にうつ病や不安症などの気分関連障害の既往歴を有する [94]。2 型糖尿病又は肥満症を対象としたセマグルチドの臨床開発プログラムでは、セマグルチドと気分関連障害、自殺念慮又は自殺行為との関連性は認められていない [3-11]。

精神障害のリスクは、4553 試験の事前に規定した MedDRA 検索（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）と、4296 試験の器官別大分類「精神障害」（MedDRA 検索と同一）に基づいて評価した。評価は on-treatment 観察期間に基づいて行った。

2.7.4.2.2.14.2　有害事象に基づく精神障害－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、精神障害の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：8.6%及びプラセボ群：7.3%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：6.8 件/100 人・年及びプラセボ群：5.4 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-31）。事象の大部分は軽度であった。各投与群で 1 件の事象が重度と判定された。いずれの投与群でも、事象の約 3 分の 2 は転帰「未回復」であった。残りの事象は、転帰「回復」又は「軽快」と判定された。両投与群において最も高頻度に報告された基本語は、不眠症、うつ病及び不安であった。残りの有害事象は複数の基本語にわたっており、特定の基本語が多く発現することはなかった。有害事象の大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。各投与群で 1 件の事象が治験薬の投与中止に至った。

In-trial 観察期間の結果も同様であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.123〕。

不眠症を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：4.1%及びプラセボ群：1.8%）及び単位時間あたりの発現件数ともに、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。すべての事象が非重篤で、軽度又は中等度であり、その大部分が治験薬との因果関係は「なし」と判定された。事象の発現日に特定のパターンは認められなかった。肥満症を対象としたセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムでは、群間での違いは認められなかった（ウゴービ皮下注の添付文書 [3, 4]）。

2 件の重篤な有害事象（基本語の自殺企図及びうつ病）が報告された。いずれもプラセボ群での発現であった。報告された重篤な有害事象の叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

精神障害に関する詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.24 に示す。

表 2.7.4.2-31　精神障害－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	69 (8.6)	91	6.8	29 (7.3)	34	5.4
SAEs	[redacted]					
Severe AEs	1 (0.1)	1	<0.1	1 (0.3)	1	0.2
PTs ≥1%						
Insomnia	33 (4.1)	40	3.0	7 (1.8)	7	1.1
Depression	15 (1.9)	15	1.1	11 (2.8)	11	1.8
Anxiety	12 (1.5)	13	1.0	4 (1.0)	4	0.6

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

2.7.4.2.2.14.3　有害事象に基づく精神障害－4296 試験

4296 試験では、精神障害に関する事前に規定した MedDRA 検索は実施しなかった。器官別大分類「精神障害」（MedDRA 検索と同一）で特定された有害事象に基づくと、精神障害を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 6.3～9.9%、プラセボ群では 10.0%であった。最も高頻度で報告された基本語は、不眠症であった。その他の有害事象は複数の基本語にわたっており、特定の基本語が多く発現することはなかった。この器官別大分類内で報告された基本語の詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 14.3.1.6 に示す。

精神障害の重篤な有害事象は、セマグルチド 0.1 mg 群の 2 例に発現した。1 例は双極性障害の悪化（重度）を 1 件発現し、治験薬の投与中止に至った。もう 1 例は大うつ病を 1 件、自殺念慮を 2 件発現した。自殺念慮の 1 件は治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、他 3 件の重篤な有害事象では因果関係は「なし」と判定された。自殺念慮の 1 件の転帰は「回復したが後遺症あり」、他 3 件の精神障害の重篤な有害事象の転帰は「回復」であった。叙述を治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3〕に示す。

2.7.4.2.2.15　稀な事象

2.7.4.2.2.15.1　背景及び評価方法

いずれの医薬品の臨床開発でも、発現頻度は少ないが薬物により発現する可能性のある事象が確実に評価され、治験薬との因果関係が判定されるように稀な事象は注目すべき安全性領域として定義される [95]。

4553 試験及び 4296 試験の両方において、事前に規定した MedDRA 検索により、稀な事象が特定された（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）。4553 試験では、この MedDRA 検索は、他の MedDRA 検索で特定された事象を除く、稀で、薬物により発現する可能性がある事象を特定するよう設定した。4296 試験では、稀な事象の検索には他の MedDRA 検索で特定された事象も含まれている。評価は on-treatment 観察期間に基づいて行った。

稀な事象の検索では、多様な種類の有害事象が特定されるため、検索で特定された事象の総数を比較することは意味がなく、そのため、評価は器官別大分類及び基本語ならびに叙述に基づいている。叙述の作成に関する詳細を 2.7.4.2.3 項に示しており、叙述を治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3〕に示す。

2.7.4.2.2.15.2　有害事象に基づく稀な事象－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、いくつかの稀な事象が特定された。これらは複数の器官別大分類及び基本語にわたって報告された。事象の大部分は非重篤かつ軽度であり、治験薬との因果関係は「なし」、治験薬の投与中止に至る事象はなかった。約半数の事象が転帰「回復」であった。すべての稀な事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例に重篤な有害事象（基本語は包茎）が 1 件発現した。この事象は 1 年以上治験薬を投与した後に発現し、重度であり、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、転帰は「回復」であった。叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

詳細については、4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.112 及び 8.3.1.113 に示す。

2.7.4.2.2.15.3　有害事象に基づく稀な事象－4296 試験

4296 試験では、稀な事象の検索には他の MedDRA 検索で特定された事象も含まれている。稀な事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド群では 5.0～9.0%、プラセボ群では 5.0%であった（表 2.7.4.2-32）。事象は複数の器官別大分類にわたっており、投与群全体で報告された各基本語は 1～3 件であった。報告された器官別大分類及び基本語の詳細は、4296 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 14.3.1.73 に示す。

4 件の事象が重篤な有害事象であった。プラセボ群では 1 例が心室性頻脈を発現した。セマグルチド 0.2 mg 群では 2 例が急性腎障害を発現し、そのうち 1 件は重度と判定された（2.7.4.2.2.10.3 項）。また、セマグルチド 0.2 mg 群では 1 件の突然死も報告された（2.7.4.2.1.5 項）。その他の事象はすべて軽度又は中等度で、事象の大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。いずれの稀な事象も治験薬の投与中止には至らなかった。

詳細を、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.14 に示す。叙述については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-32　稀な事象－MedDRA 検索－on-treatment 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD			**Sema 0.2 mg OD**			**Sema 0.4 mg OD**			**Placebo OD**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	80			78			81			80		
Observation time (years)	115.4			105.8			114.2			113.7		
All AEs	4 (5.0)	5	4.3	7 (9.0)	10	9.5	7 (8.6)	7	6.1	4 (5.0)	7	6.2
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; OD: once daily.

2.7.4.2.2.16　投薬過誤、薬物乱用又は誤用、過量投与

2.7.4.2.2.16.1　背景及び評価方法

セマグルチドの薬物乱用の可能性は、非臨床試験及び 2 型糖尿病と肥満症の臨床開発プログラムにおけるセマグルチドの過去の臨床試験で得られた薬理学データからは示唆されていない。

4553 試験では、一部の基本語が重複している 3 つの事前に規定した MedDRA 検索は、投薬過誤（偶発的過量投与を含む：2.7.4.2.2.16.2 項）、薬物乱用又は誤用（企図的過量投与を含む：2.7.4.2.2.16.3 項）ならびに過量投与（偶発的過量投与及び企図的過量投与を含む：2.7.4.2.2.16.4 項）のすべての有害事象を特定するために定義した。4296 試験では、過量投与の検索は個別には行わなかった。MedDRA 検索用語については、付録 2.7.4.7.4 に示す。評価は on-treatment 観察期間に基づいて行った。

2.7.4.2.2.16.2　投薬過誤

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、投薬過誤の有害事象を発現した被験者は少なかった。投薬過誤の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：1.6%及びプラセボ群：0.8%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：1.0 件/100 人・年及びプラセボ群：0.5 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-33）。すべての事象は非重篤で、中等度の事象が 1 件報告されたが、残りのすべての事象は軽度であった。事象の大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定され、すべて転帰は「回復」であった。すべての事象は投与量の誤り又は投与頻度の誤りに分類され、主な理由は「その他（other）」であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.2.7 及び Listing 9.2.7.10〕。4 件の事象はテクニカルな苦情に関連していた。プラセボ群では、1 件の事象が治験薬の投与中止に至った。

In-trial 観察期間の評価において、新たな有害事象の報告はなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.99〕。

表 2.7.4.2-33　投薬過誤の有害事象－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	13 (1.6)	14	1.0	3 (0.8)	3	0.5
SAEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
Severe AEs	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
PTs ≥1%						
Medication error	9 (1.1)	10	0.7	2 (0.5)	2	0.3

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

4296 試験

4296 試験では、投薬過誤を発現した被験者の割合は、セマグルチド群で 1.3～3.7%、プラセボ群で 2.5%であり、投与群間で同程度であった。すべての事象は非重篤、軽度であり、転帰は「回復」であった。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。

投薬過誤に関する追加データ収集では、事象の大部分は投与量の誤り（偶発的過量投与）と分類された。6 件の事象が治験薬投与 1 日目に発生し、被験者は用量漸増スケジュールで規定された用量よりも高い用量の投与を受けた。過量投与／投薬過誤による追加の有害事象は、セマグルチド群の 3 例とプラセボ群の 1 例から報告され、これらは主に胃腸障害の有害事象であった。

詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.11 に示す。

2.7.4.2.2.16.3　薬物乱用又は誤用

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、薬物乱用又は誤用が 2 件報告された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Tables 8.3.1.103～8.3.1.105〕。セマグルチド 2.4 mg 群では、企図的な治験薬の誤用が 1 件確認された。この事象は、非重篤かつ軽度であり、転帰は「回復」と判定され、治験薬の投与中止には至らなかった。治験薬との因果関係は「あり」と判定された。

プラセボ群では、薬物乱用又は誤用の MedDRA 検索により、自殺企図が 1 件確認された。この事象は、重篤かつ重度であり、治験薬の投与中止に至った。治験薬との因果関係は「なし」と判定された。叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

4296 試験

4296 試験では、薬物乱用又は誤用は報告されなかった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.12〕。

2.7.4.2.2.16.4　過量投与

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、過量投与の有害事象を発現した被験者は少なく、過量投与の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：0.8%及びプラセボ群：0.5%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：0.4 件/100 人・年及びプラセボ群：0.3 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-34）。

セマグルチド 2.4 mg 群では、偶発的過量投与又は過量投与の有害事象が報告された。偶発的過量投与の有害事象は、投薬過誤に関する MedDRA 検索（2.7.4.2.2.16.2 項）にも含まれていた。すべての有害事象は非重篤かつ軽度であり、転帰は「回復」、治験薬の投与中止には至らなかった。4 件の事象で治験薬との因果関係は「あり」と判定され、残り 2 件では因果関係は「なし」と判定された。

プラセボ群では、1 件の自殺企図が重篤な有害事象として報告された。叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

In-trial 観察期間の評価において、新たな有害事象の報告はなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.102〕。

表 2.7.4.2-34　過量投与の有害事象－概要－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	6 (0.8)	6	0.4	2 (0.5)	2	0.3
SAEs	[redacted]					
Severe AEs						

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

4296 試験

4296 試験では、過量投与の事象は、投薬過誤（偶発的過量投与を含む）の MedDRA 検索を用いて特定した。結果は、2.7.4.2.2.16.2 項に示した。

2.7.4.2.2.17　治験薬による病原体感染の疑い

治験薬による病原体感染の疑いの有害事象は、MedDRA 検索では特定されなかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 5.2.5.19 及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）、Section 12.4.13〕。

2.7.4.2.2.18　COVID-19

この項では、COVID-19 に関連する有害事象は、個別の注目すべき安全性領域として評価した。

4553 試験では、事前に規定した MedDRA 検索により、COVID-19 が特定された（MedDRA 検索用語の詳細を付録 2.7.4.7.4 に示す）。

4296 試験では、COVID-19 は事前に規定した注目すべき安全性領域には含まれていなかった。試験の報告書作成時点では、COVID-19 に関連する基本語は、MedDRA バージョン 22.1 にはまだ定義されていなかった。したがって、4296 試験における COVID-19 に関連する有害事象の評価は、治験責任医師が報告した用語に基づいている。

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、COVID-19 の有害事象を発現した被験者の割合（セマグルチド 2.4 mg 群：17.9%及びプラセボ群：21.5%）及び単位時間あたりの発現件数（セマグルチド 2.4 mg 群：11.8 件/100 人・年及びプラセボ群：14.8 件/100 人・年）ともに、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-35）。事象の大部分は非重篤かつ軽度であり、転帰は「回復」であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。1 件の事象が治験薬の投与中止に至った。

In-trial 観察期間の結果も同様であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Table 8.3.1.111〕。

セマグルチド 2.4 mg 群の 3 例に 5 件の重篤な有害事象が発現し、プラセボ群の 2 例に 2 件の重篤な有害事象が発現した。このうち、セマグルチド 2.4 mg 群の 1 件は転帰「死亡」となった（2.7.4.2.1.5 項）。重篤な有害事象に関する叙述を、4553 試験（Module 5.3.5.1）、Section 8.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-35　　COVID-19－概要及び基本語（1%以上）－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験

	Semaglutide 2.4 mg			**Placebo**		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	800			395		
Observation time (years)	1335.3			627.0		
All AEs	143 (17.9)	157	11.8	85 (21.5)	93	14.8
SAEs	3 (0.4)	5	0.4	2 (0.5)	2	0.3
Severe AEs	2 (0.3)	3	0.2	1 (0.3)	1	0.2
Fatal AEs	[redacted]					
PTs ≥1%						
Covid-19	132 (16.5)	144	10.8	74 (18.7)	80	12.8
Coronavirus infection	6 (0.8)	6	0.4	7 (1.8)	8	1.3

N: number of subjects with at least one event; %: percentage of subjects with at least one event; E: number of events; R: events per 100 years of exposure; AE: adverse event; SAE: serious adverse event; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects.
PTs ≥1% includes PTs reported by ≥1% of subjects in any of the treatment groups.
Values for PYI (patient-years at risk of incident event) and I (incidence [number of incident events per 100 PYI]) are available in the CSR.

4296 試験

4296 試験は、最後の被験者が最後の来院予定日を迎える頃にパンデミックが発生したため、COVID-19 による影響は最小限にとどまった。数例の被験者については、最後の来院が電話コンタクトに変更された。治験責任医師が報告した用語〔4296 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.2.7 及び Listing 16.2.7.1〕からは、COVID-19（又は類似）の事象は特定されなかった。

2.7.4.2.3　　個別有害事象の文章による説明

表 2.7.4.2-36 に示すように、転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象、妊娠及びその他の重要な有害事象に関する叙述を、個々の治験総括報告書（Module 5）に記載している。

表 2.7.4.2-36 叙述

Trial ID/ phase	Case narratives	Link to case narratives
Trial 4553 / phase 3a	• AEs with fatal outcome • other SAEs (incl. SUSARs) • Cases of unblinding • Pregnancies • Non-serious AEs leading to premature treatment discontinuation (except gastrointestinal AEs) • Rare events • Non-serious AEs of gastroparesis (PT: impaired gastric emptying) • Hepatic events including potential DILI events sent for adjudication[a] Cases of laboratory outliers based on central laboratory values (scheduled and unscheduled visits), as specified below[a]: • **For subjects with baseline ALT/AST values ≤1.5xULN:** • ALT ≥3xULN • AST ≥3xULN • ALP ≥2xULN • Total bilirubin ≥2xULN • AST/ALT ≥3xULN or ≥300 U/L with concurrent total bilirubin ≥2xULN • **For subjects with baseline ALT/AST values >1.5xULN [b]:** • ALT ≥2xbaseline level or ≥300 U/L • AST ≥2xbaseline level or ≥300 U/L • ALP ≥2xULN • Total bilirubin ≥2xULN • AST/ALT ≥2xbaseline level or ≥300 U/L with concurrent total bilirubin ≥2xULN	Trial 4553 (Module 5.3.5.1), Section 8.3.3
Trial 4296/ phase 2	• deaths • other SAEs • withdrawals due to AEs • AEs leading to premature discontinuation of trial product • pregnancies • rare events	Trial 4296 (Module 5.3.5.1), Section 14.3.3
Trial 4492/phase 2	• deaths • other SAEs • withdrawals due to AEs • AEs leading to premature discontinuation of trial product • pregnancies • hepatic events	Trial 4492 (Module 5.3.5.1), Section 14.3.3
Trial 4381/clinical pharmacology	• deaths • other SAEs • withdrawals due to AEs	Trial 4381 (Module 5.3.4.2), Section 14.3.3

Trial ID/ phase	Case narratives	Link to case narratives
	• AEs leading to premature discontinuation of trial product • pregnancies • rare events	

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; DILI: drug-induced liver injury; SAE: serious adverse event; SUSAR: suspected unexpected adverse reaction; ULN: upper limit of normal.
a: For trial 4553, case narratives generated due to hepatic AEs or liver-related laboratory outliers (identified by central laboratory assessments) include a plot over time for individual levels of AST, ALT, ALP and TB. These plots include data from both the central laboratory (scheduled and unscheduled visits) and from any local-laboratory assessments.
b: subjects with baseline AST/ALT values >5xULN were not enrolled in trial 4553 as per the exclusion criteria specified in the trial protocol.

転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象（SUSAR 含む）、盲検が解除された事例及び妊娠に関する叙述は、ノボ ノルディスク社の安全性データベースのデータに基づく。安全性データベースは臨床試験及び市販製品の継続的な安全性モニタリングに用いられる。安全性データベース内の臨床試験データは試験完了時に固定されることはない。したがって、完了した試験の DBL 後は、DBL 前に報告された転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象及び妊娠の更新情報、又は DBL 後に報告された新たな事象に関する情報は、安全性データベースには入力されるが、臨床試験データベースには入力されない。残りの叙述は、各試験のデータ cut-off／DBL 時に固定された臨床試験データベースのデータに基づく。

転帰「死亡」の有害事象、その他の重篤な有害事象、特に注目すべき事象又は妊娠を報告した被験者の症例報告書は、各国の規制要件に従い、要求に応じて提供又は申請の一部として提出される。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　背景及び評価方法

関連する血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータについて、表 2.7.4.3-1 に示すとおり、臨床検査評価を行った。

すべての治験実施医療機関及び実施国で標準化された測定法及び基準範囲が用いられるようにするため、すべての臨床検査値の分析は中央検査機関で実施された。試験実施期間中、中央検査機関は、被験者のモニタリングのために治験責任医師に臨床検査結果を継続的に提供することとした（詳細を治験実施計画書の別添 2 に示す）。臨床検査結果には、基準範囲、警告及び外れ値についての情報が含まれた。すべての臨床検査値（規定来院及び規定外来院のデータを含む）が臨床試験データベースに入力された（データセットに含まれた）。臨床検査所見が治験責任医師により臨床的に問題がある所見（すなわち疾患又は臓器毒性を示唆する、あるいは治験責任医師による処置を必要とする重症度を有する異常所見）であると評価された場合、当該所見は有害事象として報告されることとした。

試験実施期間中、治験責任医師は、被験者の通常診療に関連する検査（有害事象の診断や治療など）では治験実施医療機関の臨床検査設備を用いることが可能であった。このように治験実施医療機関で評価された臨床検査パラメータは、通常は臨床試験データベースに入力されず、図表や一覧に提示されない（また、データセットにも含まれない）。治験実施医療機関の臨床検査室は中央検査機関とは別の測定法や基準範囲を用いている可能性があるため、治験実施医療機関の臨床検査室と中央検査機関で得られた評価結果の比較は難しい。治験実施医療機関の臨床検査室で測定され、治験責任医師が特定のイベントフォームを用いて報告した臨床検査パラメータは、臨床試験データベースに入力され（データセットに含まれ）、適宜、治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）、TFL Listing 8.3.4.3〕の叙述（関連している場合）及び特定の一覧に提示される。治験実施医療機関の臨床検査室で測定され、「Safety information form」（重篤な有害事象の場合）に報告された臨床検査パラメータは、重篤な有害事象の叙述に含まれるが、これらの値は臨床試験データベースには入力されず、一覧、要約表及び図にも含まれない。

本概要では、中央検査機関の臨床検査データの評価は 4296 試験及び 4553 試験（中間評価）の on-treatment 観察期間に基づいており、以下が含まれる：

- 記述統計〔72 週時のベースラインに対する比（相対変化）に着目した〕に基づく平均値（規定来院）と経時的な幾何平均プロット
- シフトプロット（ベースライン値との比較）で示したベースライン後の最大値及び最小値（規定来院及び規定外来院）
- 規定来院及び規定外来院の全データに基づく潜在的な薬物性重篤肝毒性〔ALT、AST 又はアルカリホスファターゼと総ビリルビンとの比較〕（eDISH プロット）

さらに、治験責任医師により臨床的に問題があると判断された異常な臨床検査値（有害事象として報告された値）は評価に含めた。

4553 試験（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1（治験実施計画書 10.2.2 項）で事前に規定しているように、肝関連の臨床検査値の外れ値の基準を満たした被験者（on-treatment 観察期間又は in-trial 観察期

間）については、さらに記述統計、被験者ごとの経時的プロット及び叙述（表 2.7.4.2-36 に示す）に基づき評価した。詳細は 2.7.4.2.2.5.1 項に示す。

なお、一部の血液生化学的検査パラメータについては、表 2.7.4.3-1 に記載したとおり関連する注目すべき安全性領域に示す。

表 2.7.4.3-1　　臨床検査評価－4296 試験及び 4553 試験

	Parameter		Section (safety focus area)
Haematology	• Haemoglobin • Leucocytes • Thrombocytes • Erythrocytes • Basophils	• Eosinophils • Lymphocytes • Monocytes • Neutrophils	Section 2.7.4.3.3 (Haematology) Thrombocytes are also assessed in Section 2.7.4.2.2.5 (Hepatic disorders)
Biochemistry (Section 2.7.4.3.4)	• AST [a] • ALT [a] • ALP [a] • Total bilirubin [a]	• MELD score [a] • Albumin • INR	Section 2.7.4.2.2.5 (Hepatic disorders) Including case narratives for liver-related laboratory outliers, as defined in 表 2.7.4.2-36
	• Lipase • Amylase		Section 2.7.4.2.2.7.4 (Acute pancreatitis)
	• Creatinine • eGFR		Section 2.7.4.2.2.10 (Acute renal failure)
	• Ferritin • Sodium • Potassium		Section 2.7.4.3.4 (Biochemistry)
Antibodies	• Anti-semaglutide antibodies		Section 2.7.4.2.2.13.4 (Immunogenicity)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; eGFR: estimated glomerular filtration rate (eGFR) as per the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI)25; MELD: Model for End-stage Liver Disease.
a: also assessed in efficacy evaluation as a supportive secondary endpoint (see Module 2.7.3.3.3.4).
Haematocrit, calcium, calcitonin, creatine kinase and urea were also assessed in trial 4296. For further details, see Trial 4296 (Module 5.3.5.1), Sections 12.5.3 and 12.4.6.2.

臨床検査評価に関する詳細を、各治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Section 5.2.7.1、4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5、4492 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5 及び 4381 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.5〕に示す。

2.7.4.3.2　臨床検査評価の要約

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験では、いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までの間に、血液学的検査パラメータについて臨床的に問題となる平均値の変化は認められなかった。

全体として、4553 試験（中間評価）及び 4296 試験の血液生化学的検査パラメータの結果は、セマグルチドのこれまでに得られているデータと比較して大きな違いはなかった。評価された臨床検査パラメータの大部分において、セマグルチド及びプラセボの両群で、平均値はベースラインから 72 週まで

安定していた。ALT 及び AST の平均値は、プラセボ群と比較してセマグルチド群でより減少し、アミラーゼとリパーゼは、GLP-1 受容体作動薬として予想されたとおり [3, 4, 6, 7, 9, 10, 30-41]、プラセボ群と比較してセマグルチド群で増加した。フェリチンはセマグルチド群及びプラセボ群の両方で減少した。

すべての血液生化学的検査パラメータの平均値の変化を以下（2.7.4.3.4 項）に示す。外れ値及び関連する有害事象は、2.7.4.2.2 項の関連する注目すべき安全性領域に示している。

2.7.4.3.3 血液学的検査

2.7.4.3.3.1 血液学的検査－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、ヘモグロビン、赤血球、白血球、血小板及び白血球分画（好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球）を含む血液学的検査パラメータを評価した。血液学的検査パラメータについて、いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までの間に臨床的に問題となる平均値の変化は認められなかった。

血小板は肝関連パラメータとともに評価し、2.7.4.2.2.5.2.3 項に示す。

詳細は 4553 試験（Module 5.3.5.1）Section 5.2.7.2 に示す。

2.7.4.3.3.2 血液学的検査－4296 試験

4296 試験では、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、白血球、血小板及び白血球分画（好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球）を含む血液学的検査パラメータを評価した。血液学的検査パラメータについて、いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までの間に問題となる平均値の変化は認められなかった。詳細を 4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5.2 に示す。

2.7.4.3.4 血液生化学的検査

2.7.4.3.4.1 血液生化学的検査－4553 試験

4553 試験（中間評価）では、on-treatment 観察期間におけるベースライン及び 72 週に得られた関連する血液生化学的検査パラメータを表 2.7.4.3-2 に示す。168 週（収集対象の被験者は少ない）までに収集された値は、4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.5.1 及び 8.3.5.3 に示す。In-trial 観察期間に収集された値を、4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.5.2 及び 8.3.5.4 に示す。

ナトリウム及びカリウムについては、いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までの間に変化は認められなかった。フェリチンについては、セマグルチド 2.4 mg 及びプラセボの両群で、ベースラインから 72 週までの間に平均値が減少した。ベースラインからの変化は両群に大きな違いはなかった。

肝臓関連のパラメータ（AST、ALT、アルカリホスファターゼ、INR、MELD、ビリルビン、アルブミン）については、2.7.4.2.2.5.3.2 項に、腎不全関連パラメータ（eGFR、クレアチニン）については、2.7.4.2.2.10.2.2 項に、膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ）については 2.7.4.2.2.7.4 項に示す。

血液生化学的検査パラメータについて、ベースライン後の最大値及び最小値（規定来院及び規定外来院）とベースラインの値を比較した図表は、4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.5.24～8.3.5.34 にシフトプロットで示した。被験者別の異常な検査値の一覧表（規定来院及び規定外来院）は、4553

試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.4.2 に示す。治験実施医療機関の臨床検査室で得られたデータは 4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.4.3 に示す。

すべてのパラメータにおいて、関連のある外れ値のパターンは認められず、中央検査機関の評価（規定来院及び規定外来院）に基づくもの、あるいは治験実施医療機関の臨床検査室から得られたデータに基づくものについても、安全性に関する懸念は認められなかった。肝関連の臨床検査値の外れ値に関する詳細は、2.7.4.2.2.5.2.3 項に示す。

表 2.7.4.3-2　血液生化学的検査パラメーターベースライン及び 72 週のベースラインに対する比ーon treatment 観察期間ーSAS（interim）ー4553 試験

	Sema 2.4 mg OW	Placebo
Number of subjects[a]	Baseline: 798-800 Week 72: 472-486	Baseline: 395 Week 72: 221-223
Alanine aminotransferase (U/L)		
Baseline	55.2 (64.5)	55.3 (65.6)
Ratio to baseline at week 72	0.5 (67.8)	0.8 (61.0)
Albumin (g/dL)		
Baseline	4.4 (6.7)	4.4 (7.2)
Ratio to baseline at week 72	1.0 (5.5)	1.0 (5.9)
Alkaline phosphatase (U/L)		
Baseline	82.6 (33.0)	82.3 (33.6)
Ratio to baseline at week 72	0.9 (21.1)	1.0 (19.0)
Amylase (U/L)		
Baseline	54.5 (42.5)	53.8 (40.8)
Ratio to baseline at week 72	1.1 (26.7)	1.0 (18.8)
Aspartate aminotransferase (U/L)		
Baseline	45.8 (52.2)	45.3 (53.6)
Ratio to baseline at week 72	0.5 (55.2)	0.9 (54.5)
Creatinine (µmol/L)		
Baseline	65.3 (25.8)	65.1 (23.6)
Ratio to baseline at week 72	1.0 (12.7)	1.0 (12.3)
eGFR (mL/min/1.73m^2)[a]		
Baseline	93.11 (21.15)	95.27 (19.15)
Ratio to baseline at week 72	0.98 (11.05)	0.99 (9.60)
Ferritin serum (µg/L)		
Baseline	142.92 (148.76)	135.38 (144.82)
Ratio to baseline at week 72	0.67 (70.25)	0.78 (79.20)
INR (ratio)		
Baseline	1.1 (10.6)	1.1 (12.6)
Ratio to baseline at week 72	1.0 (13.1)	1.0 (15.7)
Lipase (U/L)		
Baseline	33.1 (63.6)	31.5 (60.2)
Ratio to baseline at week 72	1.4 (43.8)	1.0 (35.8)
Potassium (mmol/L)		
Baseline	4.2 (8.9)	4.2 (8.7)
Ratio to baseline at week 72	1.0 (8.8)	1.0 (10.2)
Sodium (mmol/L)		
Baseline	140.0 (1.8)	140.2 (1.5)
Ratio to baseline at week 72	1.0 (1.9)	1.0 (1.7)

Total Bilirubin (mg/dL)		
Baseline	0.61 (45.24)	0.60 (48.02)
Ratio to baseline at week 72	1.01 (36.79)	1.03 (37.53)
MELD score (no unit)[b]		
Baseline	7.2 (1.6)	7.2 (1.7)
Change from baseline at week 72	-0.1 (1.8)	0.0 (1.8)

CV: coefficient of variation; OW: once weekly; MELD: Model for End-stage Liver Disease; INR: international normalised ratio; eGFR: estimated glomerular filtration rate (eGFR) as per the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI)[23]

a. The exact number of subjects within the given range relates to the individual biochemistry parameters.

b. Data are mean (SD).

Data are geometric means (CV).

2.7.4.3.4.2　血液生化学的検査－4296 試験

4296 試験では、関連する血液生化学的検査パラメータを表 2.7.4.3-3 に示す。

ナトリウム及びカリウムについては、いずれの投与群においても、ベースラインから 72 週までの間に変化は認められなかった。フェリチンについては、すべての投与群でベースラインから 72 週までの間に平均値が減少した。詳細を 4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.5.3 に示す。

肝臓関連のパラメータ（AST、ALT、アルカリホスファターゼ、INR、MELD、ビリルビン、アルブミン）については 2.7.4.2.2.5.3.2 項に、腎不全関連パラメータ（eGFR、クレアチニン）については 2.7.4.2.2.10.3 項に、膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ）については 2.7.4.2.2.7.5 項に示す。

表 2.7.4.3-3　血液生化学的検査パラメーターベースライン及びベースラインに対する比（72 週）－on treatment／in trial 観察期間－SAS－4296 試験

	Sema 0.1 mg OD	Sema 0.2 mg OD	Sema 0.4 mg OD	Placebo
Number of subjects	80	78	81[b]	80
Alanine aminotransferase (U/L)[a]				
Baseline	55 (65.5)	53 (50.8)	54 (57.2)	55 (67.1)
Ratio to baseline at week 72	0.62 (62.7)	0.57 (62.1)	0.40 (68.2)	0.80 (60.3)
Albumin (g/dL)[a]				
Baseline	4.3 (6.8)	4.3 (6.6)	4.3 (6.5)	4.3 (6.6)
Ratio to baseline at week 72	1.02 (5.6)	1.01 (6.0)	1.01 (5.4)	1.02 (6.0)
Alkaline phosphatase (U/L)				
Baseline	79.7 (57.7)	86.2 (59.1)	81.1 (61.9)	81.4 (59.7)
Ratio to baseline at week 72	0.980 (45.68)	0.931 (43.59)	0.884 (54.90)	0.992 (42.42)
Amylase (U/L)				
Baseline	47.4 (75.6)	54.2 (79.4)	47.7 (69.5)	51.9 (68.0)
Ratio to baseline at week 72	1.155 (49.85)	1.120 (65.01)	1.170 (47.88)	1.051 (45.74)
Aspartate aminotransferase (U/L)[a]				
Baseline	44 (54.9)	43 (44.6)	44 (50.0)	42 (56.4)
Ratio to baseline at week 72	0.66 (55.1)	0.63 (46.6)	0.50 (45.8)	0.84 (62.3)
Creatinine (µmol/L)				
Baseline	64.83 (50.38)	64.59 (51.43)	62.84 (47.91)	65.13 (52.01)
Ratio to baseline at week 72	1.018 (30.70)	1.069 (42.19)	1.026 (35.17)	1.021 (33.87)
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
Baseline	94.1 (43.1)	91.9 (42.6)	98.2 (37.3)	96.3 (45.7)
Ratio to baseline at week 72	0.976 (28.04)	0.940 (40.47)	0.973 (31.42)	0.969 (31.24)
Ferritin serum (ug/L)				
Baseline	132.641 (129.596)	130.080 (122.104)	123.334 (141.896)	133.060 (144.418)
Ratio to baseline at week 72	0.660 (99.95)	0.617 (88.70)	0.603 (88.83)	0.713 (96.91)
INR (ratio)[a]				
Baseline	1.06 (15.7)	1.05 (10.8)	1.10 (21.4)	1.09 (21.3)
Ratio to baseline at week 72	0.97 (18.8)	0.96 (11.8)	0.93 (22.3)	0.99 (19.3)
Lipase (U/L)				
Baseline	30.0 (95.2)	35.2 (93.8)	32.8 (96.2)	32.7 (88.6)
Ratio to baseline at week 72	1.305 (77.43)	1.245 (87.68)	1.375 (73.88)	1.003 (66.72)
Potassium (mmol/L)				
Baseline	4.22 (27.84)	4.27 (28.60)	4.20 (28.25)	4.30 (27.27)
Ratio to baseline at week 72	1.004 (27.00)	0.979 (29.36)	0.998 (27.81)	0.998 (27.78)
Sodium (mmol/L)				
Baseline	139.8 (12.0)	140.0 (12.6)	139.3 (11.7)	139.8 (11.8)
Ratio to baseline at week 72	0.999 (12.23)	1.000 (12.13)	1.002 (11.68)	1.002 (12.91)
Total Bilirubin (mg/dL)				
Baseline	0.64 (80.91)	0.60 (76.19)	0.65 (74.05)	0.56 (72.71)
Ratio to baseline at week 72	0.978 (66.72)	1.011 (70.66)	0.949 (65.89)	1.040 (67.36)

CV: coefficient of variation; OD: once daily; INR: international normalised ratio; eGFR: estimated glomerular filtration rate (eGFR) as per the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI)[23]

a: data based on in-trial period and full analysis set (FAS)

b: The in-trial full analysis set included 82 subjects in the semaglutide 0.4 mg group

Data are geometric means (CV).

Calcium, calcitonin, creatine kinase and urea were also assessed in trial 4296. For further details, see Trial 4296 (M 5.3.5.1), Sections 12.5.3 and 12.4.6.2.

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　背景及び評価方法

GLP-1 受容体作動薬は脈拍数を増加させることが知られている [70]。これに対し、セマグルチドを皮下投与した肥満症患者及び 2 型糖尿病患者 [3, 4, 6, 7]、セマグルチドを経口投与した 2 型糖尿病患者 [9, 10]、ならびにセマグルチドを皮下投与した心血管系疾患を有する被験者 [69]において認められたように、セマグルチドを含む一部の GLP-1 受容体作動薬は収縮期血圧を低下させる [71]。

試験全体を通して、バイタルサイン（脈拍数及び血圧など）と身体所見（皮膚、頚部、消化器系、心血管系、呼吸器系の全体的な所見）は、ベースライン時と試験実施期間中に治験責任医師により評価された。バイタルサインや身体所見に関連する臨床的に問題となる異常はすべて、有害事象として報告されることとした（したがって、2.7.4.2 項の評価に含まれる）。バイタルサインの評価に関する詳細を、治験実施計画書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.1（治験実施計画書）、4296 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1（治験実施計画書）〕に示す。

4553 試験では、バイタルサインの評価には脈拍数と血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）が含まれており、これらは 2.7.4.2.2.8 項の心血管障害における注目すべき安全性領域の一部として評価される。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから 72 週までの変化量は、有効性評価の一部としても含まれている（Module 2.7.3.3.4.2.1）。本試験に含まれる身体所見及び眼科的検査（2 型糖尿病患者のみ）に基づいて、身体評価が実施された。眼科的検査については、2.7.4.2.2.12.2 項で評価する。

4296 試験では、バイタルサインの評価には脈拍数、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心電図が含まれており、これらは 2.7.4.2.2.8.3.2 項の心血管障害における注目すべき安全性領域の一部として評価される。さらに、身体所見も評価された。治験責任医師は、これらの検査結果を「正常」、「異常、臨床的に問題なし」または「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。

2.7.4.4.2　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全体として、4553 試験及び 4296 試験におけるバイタルサイン及び身体所見の結果は、セマグルチドの過去の開発プログラムで得られた結果と同様であった。

4553 試験

4553 試験では、ベースライン（スクリーニング）時と 72 週（中間解析時の来院）時に身体所見の評価が行われた。身体所見に関連する臨床的に問題となる異常はすべて有害事象として報告されるため、これらは 2.7.4.2.2 項の関連する注目すべき安全性領域で評価される。

2 型糖尿病患者の眼科的検査については、2.7.4.2.2.12.2 項で評価する。

脈拍数及び血圧は、それぞれ 2.7.4.2.2.8.2.3 項及び 2.7.4.2.2.8.2.4 項の心血管障害の項で評価する。

4296 試験

4296 試験では、ベースライン（スクリーニング）時と 72 週（投与終了時）時に身体所見の評価が行われた。すべての投与群において、大部分の被験者は両時点とも正常な身体所見であった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.3.6.4〕。臨床的に問題となる異常所見を示した被験者の割合は低く、

ベースライン時に臨床的に問題となる異常所見を示した被験者の大部分は、72 週時には正常に改善した。

脈拍数、血圧及び心電図の結果は、心血管障害の項（2.7.4.2.2.8.3.2 項）で評価する。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　サブグループ評価

2.7.4.5.1.1　　内因性民族的要因

2.7.4.5.1.1.1　　背景及び評価方法

4553 試験〔SAS（interim）〕の on-treatment 観察期間のデータに基づき、セマグルチド 2.4 mg とプラセボの安全性プロファイルに対する様々な内因性民族的要因の影響を評価した。事前に規定した内因性民族的要因を表 2.7.4.5-1 に示す。

表 2.7.4.5-1　　内因性民族的要因別の安全性評価のためのサブグループ－4553 試験

Intrinsic factors	**Subgroups**
Sex	• Male • Female
Age at baseline	• <45 years • 45 to <65 years • ≥65 years
Race [a]	• American Indian or Alaskan Native • Asian • Black or African American • Native Hawaiian or Other Pacific Islander • White • Other
Ethnicity [a]	• Hispanic or Latino • Not Hispanic or Latino • Not reported
Diabetes status at baseline	• Type 2 diabetes diagnosis • No type 2 diabetes diagnosis
Glycaemic status at baseline (subjects without T2D at baseline)	• Normo-glycemia (HbA_{1c}<5.7%) • Pre-diabetes (HbA_{1c}≥5.7%)
Fibrosis stage at baseline	• F2 • F3
BMI at baseline	• <27 kg/m^2 • ≥27 to <30 kg/m^2 • ≥30 to <35 kg/m^2 • ≥35 kg/m^2
BMI at baseline (<27 or ≥27)	• <27 kg/m^2

Intrinsic factors	Subgroups
	• ≥27 kg/m^2
Lean NASH [b]	• with lean NASH • without lean NASH
Hepatic function at baseline • AST	• ≤ULN • >ULN to ≤3xULN • >3xULN
• ALT	• ≤ULN • >ULN to ≤3xULN • >3xULN
• ALP	• ≤ULN • >ULN
Renal function at baseline	• Normal (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2) • Mild renal impairment (eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73 m^2) • Moderate renal impairment (eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m^2)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate (eGFR) as per the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI)[23]; F: fibrosis stage; HbA1c: glycosylated haemoglobin; T2D: type 2 diabetes; ULN: upper limit of normal.
a. In some countries, the law prohibits collection of data on race and ethnicity; any data are recorded as not applicable.
b. Lean NASH is defined as BMI <25 kg/m2 for non-Asian subjects and BMI <23 kg/m2 for Asian subjects.

セマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに対する内因性民族的要因の影響の可能性は、有害事象の発現パターン及び報告された器官別大分類／基本語を、セマグルチド 2.4 mg 群のサブグループ間で比較することにより評価した。また、セマグルチド 2.4 mg 群の各サブグループにおいて認められた所見は、対応するプラセボ群のサブグループの有害事象の発現パターン及び器官別大分類／基本語と比較することにより評価した。

試験対象集団全体では、各投与群への無作為割り付けにあたって、ベースライン時の 2 型糖尿病の有無及び肝線維化の程度によって層別化が行われた。しかしながら、その他の内因性民族的要因によって層別化されていないため、サブグループ内での不均衡な分布が認められる。さらに、一部のサブグループでは被験者数が少なく、偶然の所見（chance finding）が得られる可能性が高くなる。したがって、サブグループ間の比較の結果は慎重に解釈すべきである。

サブグループ別の曝露については、2.7.4.1.2.1 項に示す。

2.7.4.5.1.1.2　内因性民族的要因別の有害事象の要約

4553 試験（中間評価）に基づく内因性民族的要因別の有害事象を、付録 2.7.4.7.2 に示す。

内因性民族的要因の大部分について、セマグルチド 2.4 mg 群のサブグループ間で有害事象の発現パターンに顕著な違いは認められなかった。サブグループ間で認められたいくつかの違いについては後述する。安全性に関する懸念は認められなかった。

セマグルチド 2.4 mg 群における性別の有害事象を比較すると、女性被験者の方が男性被験者よりも重篤な有害事象を発現した被験者の割合が高かったが、対応するプラセボ群では逆の傾向が認められた。セマグルチド 2.4 mg 群における人種間の比較では、アジア人では白人よりも重篤な有害事象を発現した被験者の割合が高かった。対応するプラセボ群においては、同様の傾向は認められず、2 つの人種間において発現した被験者の割合に大きな違いはなかった。その他の人種については、サブグループに含まれる被験者が少なく、比較を行うには不十分であった。

線維化の程度別の有害事象について、セマグルチド 2.4 mg 群では、F3 の被験者と比較して、F2 の被験者で、すべての有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合が高かった。すべての有害事象については、対応するプラセボ群でも同様の傾向が認められたが、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合については、プラセボ群の F2 及び F3 の各サブグループで大きな違いはなかった。

器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現パターンは、様々な内因性民族的要因のサブグループ間で大きな違いはなかった。サブグループ間で認められたいくつかの違いについては後述する。

セマグルチド 2.4 mg 群におけるベースラインの BMI（BMI＜27 kg/m^2 又は BMI≧27 kg/m^2）別の有害事象をみると、器官別大分類「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象を発現した被験者の割合は、高 BMI サブグループと比較して、低 BMI サブグループで低かった。一方、食欲減退を発現した被験者の割合は、高 BMI サブグループと比較して、低 BMI サブグループで高かった。これらの違いは、対応するプラセボ群には認められなかった。また、セマグルチド 2.4 mg 群では、高齢サブグループ（65 歳以上）において、低年齢サブグループと比較して、食欲減退を発現した被験者の割合が高かった。食欲減退を発現した被験者の割合は、年齢が上がるにつれて増加した。これは、対応するプラセボ群では認められず、プラセボ群では年齢のサブグループ間で大きな違いはなかった。

ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者については、正常血糖の被験者と pre-diabetes の被験者のサブグループで評価を行った。セマグルチド 2.4 mg 群では、下痢及び便秘を発現した被験者の割合は、正常血糖の被験者と比較して、pre-diabetes の被験者のサブグループで高かった。この違いは、器官別大分類別では認められなかった。

これまでの臨床開発プログラムに組み入れられた集団は、生検により診断された NASH 患者に限定されていなかったため、肝線維化ステージ（F2 又は F3）別の有害事象については、2.7.4.5.1.1.3 項に詳細を示す。また、BMI＜27 kg/m^2 の被験者は、セマグルチド 2.4 mg の過去の臨床開発プログラムには含まれていなかったため、ベースラインの BMI（BMI＜27 kg/m^2 又は BMI≧27 kg/m^2）別の有害事象を、2.7.4.5.1.1.4 項に示す。

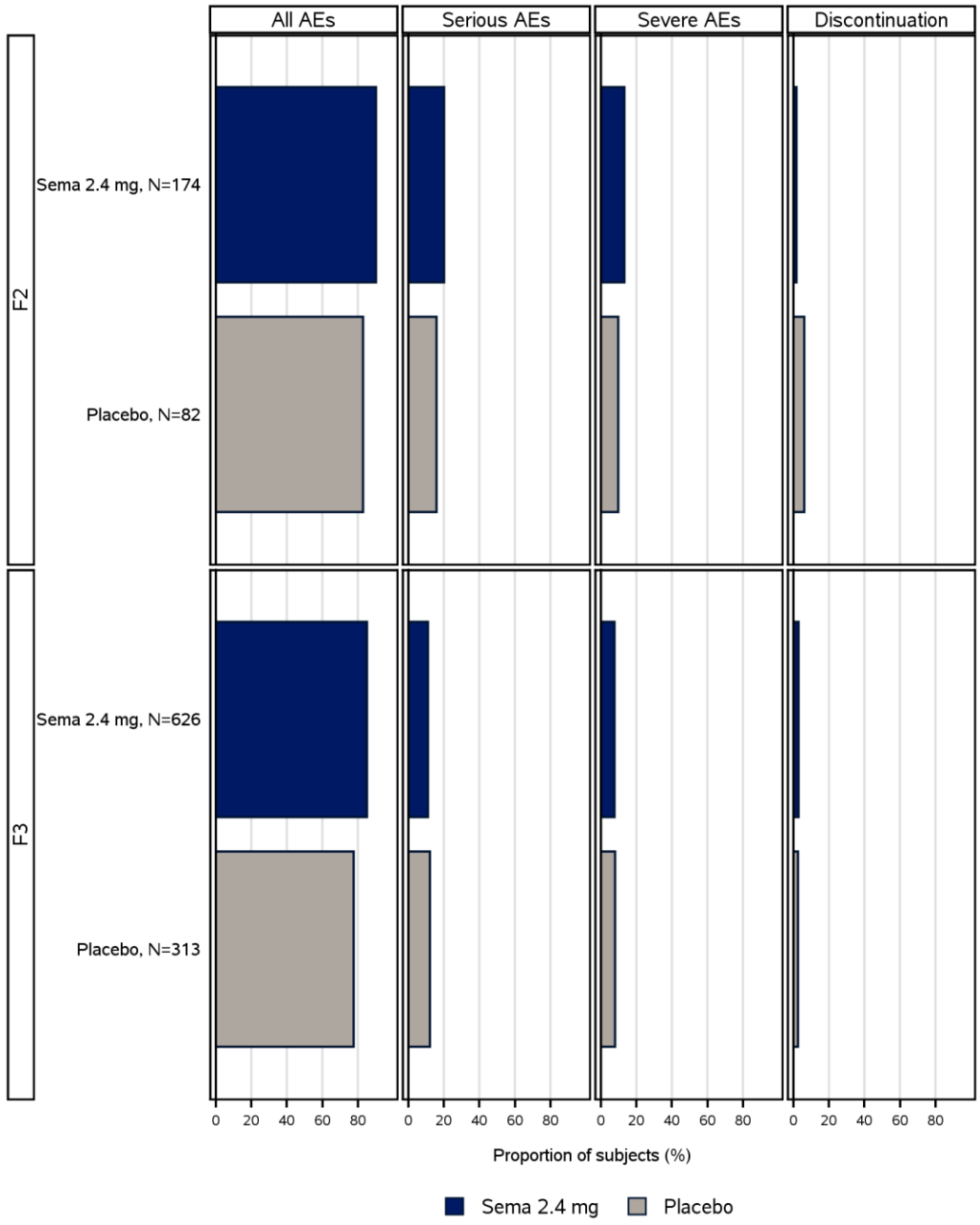
その他の内因性民族的要因については、特筆すべき違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.2）。わずかなばらつきは認められたが、これらは偶然の所見である可能性が高いと評価された。いくつかの内因性民族的要因では、サブグループ間で被験者数が不均等であり、一部のサブグループには少数の被験者しか含まれていなかった。

2.7.4.5.1.1.3　ベースラインの肝線維化ステージ別の有害事象

肝線維化ステージ（F2 又は F3）別の有害事象の評価は、付録 2.7.4.7.2、表 7.2.31～7.2.35 に示す。

セマグルチド 2.4 mg 群では、すべての有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合は、F3 の被験者と比較して、F2 の被験者で高かった（図 2.7.4.5-1）。すべての有害事象については、対応するプラセボ群のサブグループでも同様の傾向がみられたが、F2 及び F3 のサブグループ間で、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合に大きな違いはなかった。セマグルチド 2.4 mg 群では、比較的よくみられる基本語の報告について、F2 と F3 のサブグループ間でわずかな違いが認められた（図 2.7.4.5-2）。F2 サブグループで有害事象の発現件数が全体的に多かったことは、主に器官別大分類「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象（基本語として嘔吐、上咽頭炎及び COVID-19）によるものであった。その他の事象については、器官別大分類及び基本語別で有害事象を評価した際に、サブグループ間で特筆すべき違いは認められなかった。

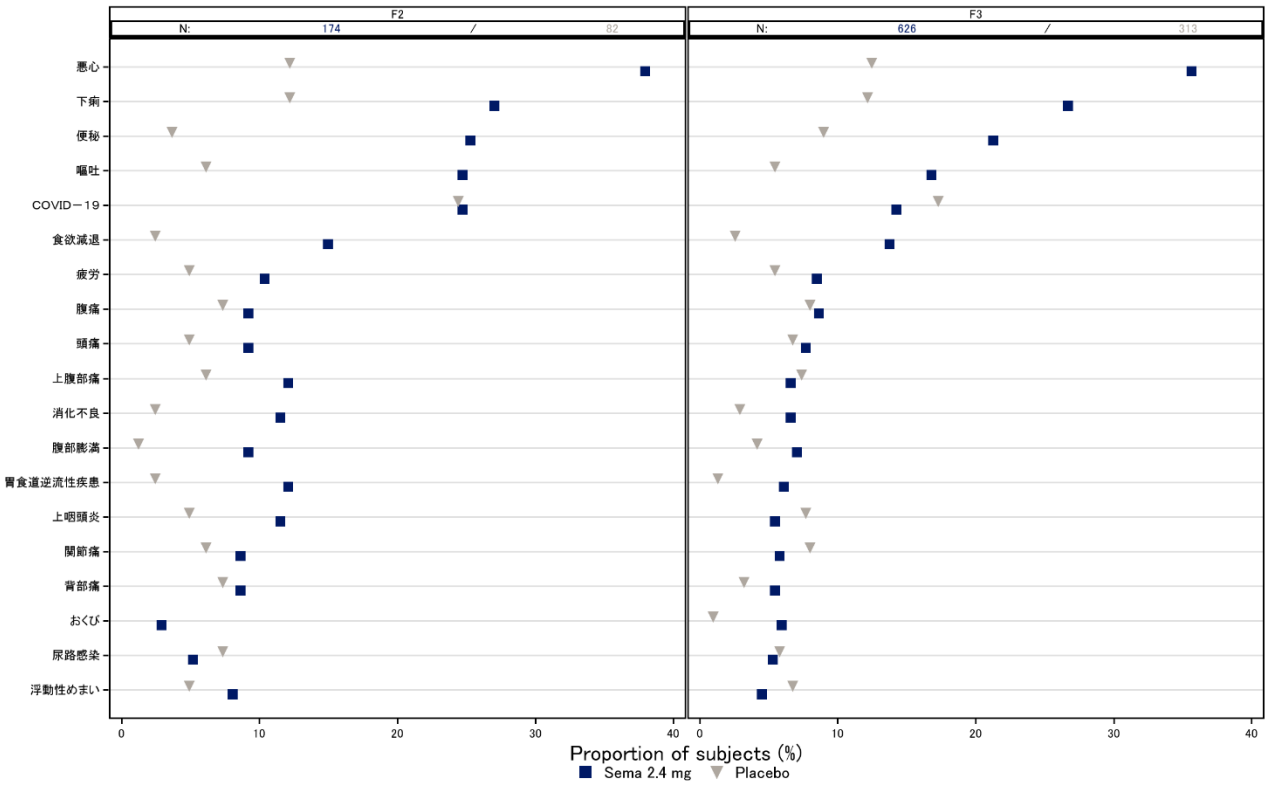
図 2.7.4.5-1　　ベースラインの肝線維化ステージ（F2 又は F3）別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



%: Percentage of subjects with at least one event, AE: Adverse event, F2: Fibrosis stage 2 at baseline, F3: Fibrosis stage 3 at baseline, N: Number of subjects. Adverse events with onset date during on-treatment period. Discontinuation: Adverse events leading to premature trial product discontinuation.

nn9931/nn9931-submission-level1/safety_l1_20250130_er
30JAN2025:09:37:51 - faebaroverviewgrp.sas/faebaroverviewfibot.png

図 2.7.4.5-2　　ベースラインの肝線維化ステージ（F2 又は F3）別の比較的よくみられる（いずれかの投与群の 5%以上の被験者）基本語－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



F2: Fibrosis stage 2 at baseline, F3: Fibrosis stage 3 at baseline, N: Number of subjects. Adverse events with onset date during on-treatment period. MedDRA version 27.0. The figure is sorted in descending order by preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:45:28 - faesummarypt5grp.sas/faesumpt5fibot_4553.png

AE: adverse event; BMI: body mass index; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects. The figure includes PTs reported by ≥5% of subjects in SAS (interim).

2.7.4.5.1.1.4　　ベースラインの BMI 別の有害事象

ベースラインの BMI（BMI＜27 kg/m^2 又は BMI≧27 kg/m^2）別の有害事象の評価は、付録 2.7.4.7.2、表 7.2.41～7.2.45 に示す。

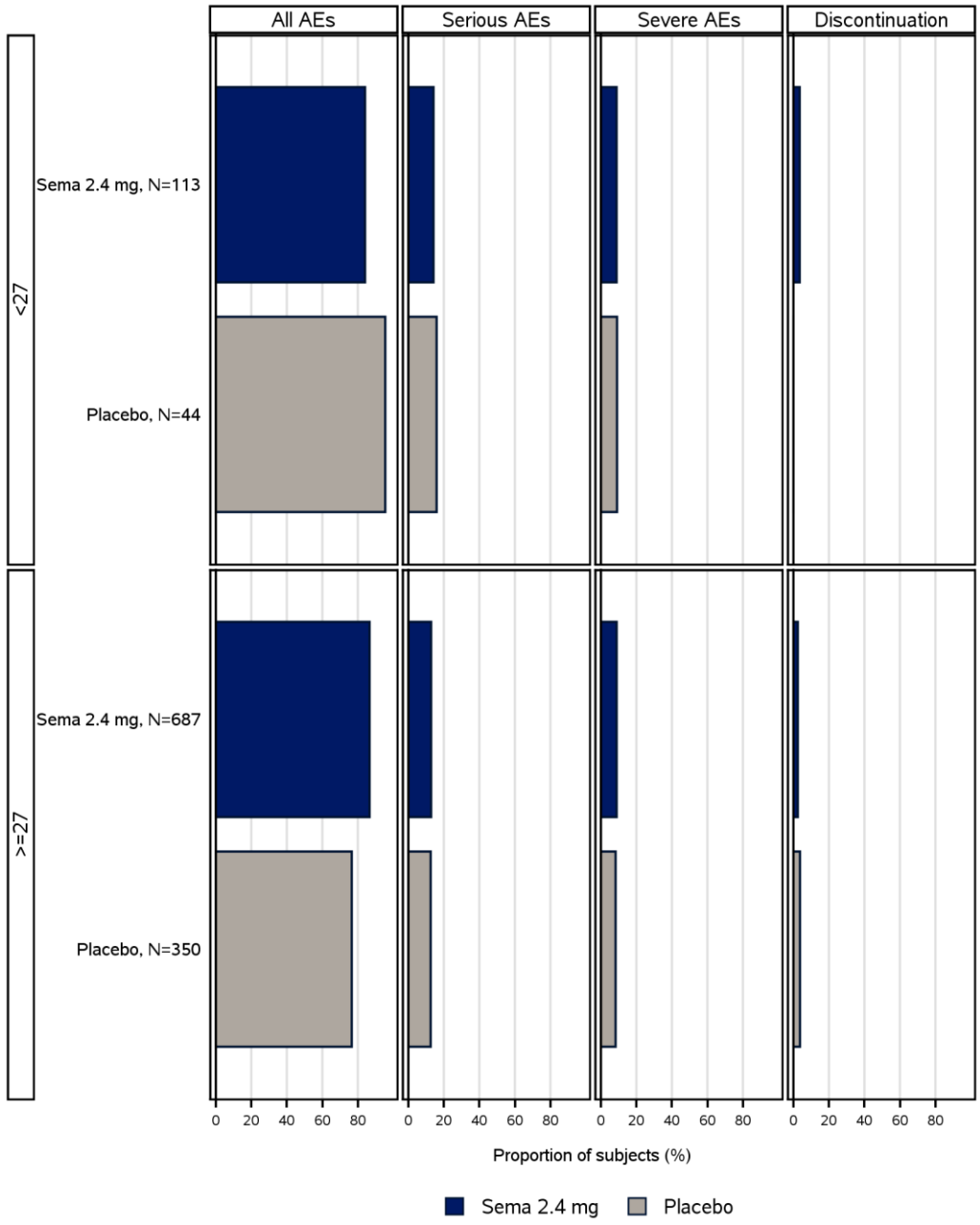
セマグルチド 2.4 mg 群では、すべての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、低 BMI サブグループ（BMI＜27 kg/m^2）と高 BMI サブグループ（BMI≧27 kg/m^2）で大きな違いはなかった（図 2.7.4.5-3）。この傾向は対応するプラセボ群では完全に同じではなく、すべての有害事象を発現した被験者の割合は、低 BMI サブグループで高かった。しかしながら、これは本サブグループに含まれる被験者数が少ないことに起因したと考えられる。

セマグルチド 2.4 mg 群では、器官別大分類「胃腸障害」（及び最も高頻度でみられる基本語：悪心、下痢及び便秘）を発現した被験者の割合について、高 BMI サブグループと比較して低 BMI サブグループで低かったが、対応するプラセボ群では、発現パターンは様々であった（図 2.7.4.5-4 及び付録 2.7.4.7.2、表 7.2.42）。器官別大分類「感染症および寄生虫症」（基本語として COVID-19）でも同様の傾向が認められ、セマグルチド 2.4 mg 群では、高 BMI サブグループと比較して低 BMI サブグループで発現割合が低かった。一方、食欲減退を発現した被験者の割合については、高 BMI サブグループ

（13.4%）と比較して、低 BMI サブグループで高かった（17.7%）。この違いは、対応するプラセボ群では認められなかった。

ベースラインの BMI 別の有害事象については、BMI の分類（＜27 kg/m^2、≧27 kg/m^2～＜30 kg/m^2、≧30 kg/m^2～＜35 kg/m^2、≧35 kg/m^2）に基づき、より詳細な評価を行った。これらの BMI サブグループ間で特筆すべき違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.2、表 7.2.36～7.2.40）。

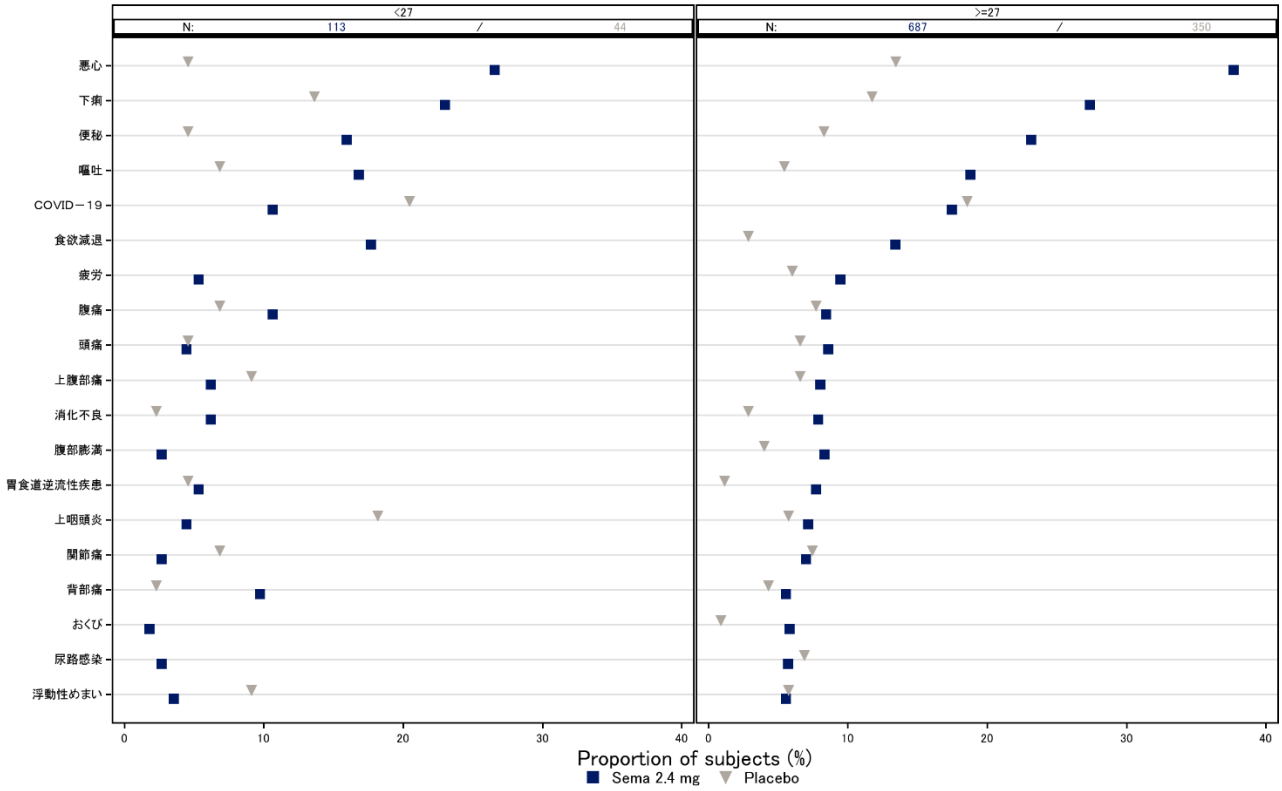
図 2.7.4.5-3　ベースラインの BMI（＜27 kg/m^2 又は≧27 kg/m^2）別の有害事象－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



%: Percentage of subjects with at least one event, AE: Adverse event, BMI: Body mass index (kg/m2), N: Number of subjects. Adverse events with onset date during on-treatment period. Discontinuation: Adverse events leading to premature trial product discontinuation.

nn9931/nn9931-submission-level1/safety_l1_20250130_er
30JAN2025:09:39:06 - faebaroverviewgrp.sas/faebaroverviewbmi27ot.png

図 2.7.4.5-4　　ベースラインの BMI（＜27 kg/m^2 又は≧27 kg/m^2）別の比較的よくみられる（いずれかの投与群の 5%以上の被験者）基本語－on-treatment 観察期間－SAS（interim）－4553 試験



BMI: Body mass index (kg/m2), N: Number of subjects. Adverse events with onset date during on-treatment period. MedDRA version 27.0. The figure is sorted in descending order by preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

nn9931/nn9931-submission-level1/pmda_meddra_20250122_er
29MAR2025:03:48:33 - faesummarypt5grp.sas/faesumpt5bmi27ot_4553.png

AE: adverse event; BMI: body mass index; PT: preferred term; SAS (interim): safety analysis set – all exposed subjects. The figure includes PTs reported by ≥5% of subjects in SAS (interim).

2.7.4.5.1.2　外因性民族的要因

2.7.4.5.1.2.1　背景及び評価方法

4553 試験〔SAS（interim）〕の on-treatment 観察期間のデータに基づき、セマグルチド 2.4 mg とプラセボの安全性プロファイルに対する様々な外因性民族的要因の影響を評価した。事前に規定した外因性民族的要因は表 2.7.4.5-2 に示す。

表 2.7.4.5-2　　外因性民族的要因別の安全性評価のためのサブグループ－4553 試験

Extrinsic factors	**Subgroups**
Trial product pen-injector	• DV3396 • PDS290
Region	• Europe (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Spain, Switzerland, United Kingdom) • North America (Canada, United States) • South America (Argentina, Brazil, Mexico) • Asia (China, India, Japan, Malaysia, Singapore, South Korea, Taiwan) • Other (Algeria, Australia, Israel, South Africa, Turkey)

DV3396: single-dose pen-injecter; PDS290 multidose pen-injector.

セマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに対する外因性民族的要因の影響の可能性は、有害事象の発現パターン及び報告された器官別大分類／基本語を、セマグルチド 2.4 mg 群のサブグループ間で比較することにより評価した。また、セマグルチド 2.4 mg 群の各サブグループにおいて認められた所見は、対応するプラセボ群のサブグループの有害事象の発現パターン及び器官別大分類／基本語と比較することにより評価した。

試験対象集団全体では、各投与群への無作為割り付けにあたって、外因性民族的要因によっては層別化されていないため、サブグループ内での不均衡な分布が認められる。さらに、一部のサブグループでは被験者数が少なく、偶然の所見が得られる可能性が高くなる。したがって、サブグループ間の結果は慎重に解釈すべきである。

サブグループ別の曝露については、2.7.4.1.2.1 項に示す。

2.7.4.5.1.2.2　外因性民族的要因別の有害事象の要約

4553 試験（中間評価）に基づく外因性民族的要因（地域及び治験薬投与用ペン型注入器）別の有害事象を、付録 2.7.4.7.2 に示す。

全体として、地域別の有害事象は、サブグループ間で有害事象の発現パターンに大きな違いはなかった（付録 2.7.4.7.2、表 7.2.71～7.2.75）。器官別大分類及び基本語別の有害事象についても、サブグループ間で特筆すべき違いは認められなかった。

使用したペン型注入器別の有害事象について、有害事象を発現した被験者の割合は、PDS290 ペン型注入器を用いたサブグループと比較して、DV3396 ペン型注入器を用いたサブグループにおいて高かった。しかしながら、これは予測されたことであり、PDS290 ペン型注入器を使用した被験者の組み入れが比較的試験の後半であったことに基づくもので、このことは DV3396 ペン型注入器を用いたサブグループにおける総曝露（1641 人・年）が、PDS290 ペン型注入器を用いたサブグループにおける総曝露（321.6 人・年）より大きかったことからも示される。重篤な有害事象及び重度の有害事象を含む一般的な有害事象の報告については、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群の両群において、同様の発現パターンが認められた（付録 2.7.4.7.2、表 7.2.66～7.2.70）。器官別大分類及び基本語別の有害事象について、事象を発現した被験者の割合にわずかな違いが認められたが、これは 2 つのペン型注入器の曝露期間の長さの違いによるものであると考えられる。

2.7.4.5.1.3　日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討

2.7.4.5.1.3.1　背景及び評価方法

本項では、日本人被験者が参加した 2 つのピボタル試験における、日本人集団と全集団の主な安全性の結果の一貫性を検討した。

- 4553 試験のパート 1（第 3 相試験）
- 4296 試験（第 2 相試験）

被験者の内訳、曝露及び主要な有効性パラメータに関する日本人集団と全集団との一貫性の検討については、Module 2.7.3.3.2.2.1 及び 2.7.3.3.6.3 に示す。

4553 試験及び 4296 試験における日本人集団と全集団との一貫性は、すべての有害事象及び胃腸障害の有害事象に基づいて本項で評価する。

4553 試験における日本人集団と全集団のベースライン特性及び人口統計学的特性の違いについては、Consistency report（Module 5.3.5.4）Section 2 に示す。日本人集団と全集団〔FAS（interim）〕において、人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな違いはなかった。年齢別の被験者の割合と体重及び BMI に違いが認められた。しかしながら、on-treatment 観察期間中に有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数に関して、BMI 又は年齢によるサブグループ間で有害事象の発現に明らかな違いは認められなかった。したがって、これらの違いが安全性の結果の評価において臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられなかった。

2.7.4.5.1.3.2　日本人集団と全集団における主な安全性の結果の一貫性

4553 試験では、中間評価時点において、日本人集団と全集団を比較した際の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった〔Consistency report（Module 5.3.5.4）、Section 3.3〕。日本人集団及び全集団において、on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。いずれの集団においても、この群間での違いは、主にセマグルチド 2.4 mg 群で胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合が高かったことに起因すると考えられた。全体として、発現した胃腸障害の有害事象の種類は、集団間で大きな違いはなかった。セマグルチド 2.4 mg 群において高頻度で認められた胃腸障害の有害事象は、日本人集団では便秘、下痢、悪心、嘔吐（発現頻度の高い順）であり、全集団では悪心、下痢、便秘、嘔吐であった。

日本人集団及び全集団のいずれにおいても、投与群を問わず、有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。いずれの投与群においても、有害事象の大部分は治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

4296 試験では、日本人集団と全集団を比較した際の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった〔Consistency report（Module 5.3.5.4）、Section 4〕。いずれの投与群においても、すべての日本人被験者（100%）が少なくとも 1 件の有害事象を報告しており、有害事象の大部分が非重篤、軽度であり、転帰は「回復」であった。セマグルチド群において、重篤の有無、重症度、治験薬との因果関係、転帰及び有害事象による治験薬の投与中止について、明らかな用量反応関係は認められなかった。全集団と同様に、すべての投与群で最も高頻度で認められた有害事象は胃腸障害であった。

2.7.4.5.2　F4c の NASH 患者における安全性－4492 試験

4492 試験は、F4c の代償性肝硬変を有する NASH 患者を対象としており、これは NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の対象集団ではないが、NASH と進行した肝線維化を有する患者は、時間の経過とともに代償性肝硬変に進行する可能性がある。これらの患者は肝機能障害により医学的に脆弱であるため、このような集団におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性を評価することは臨床的に重要と考えた。

48 週間の第 2 相試験（4492 試験）では、F4c の代償性肝硬変を有する NASH 患者に対するセマグルチド 2.4 mg の投与は、安全で忍容性は良好であることが示された。認められた安全性及び忍容性プロファイルは、2 型糖尿病及び肥満症治療におけるセマグルチドのプロファイルと一致しており、また、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラス全般でこれまでに得られた結果とも同様であった。4492 試験における安全性の評価については、4492 試験（Module 5.3.5.1）Section 12 に示す。

全体として、有害事象を発現した被験者の割合については、2 つの投与群で大きな違いはなかったが（セマグルチド群：89.4%及びプラセボ群：79.2%）、単位時間あたりの発現件数については、プラセボ群（345.1 件/100 人・年）と比較して、セマグルチド群（630.5 件/100 人・年）で高かった。セマグルチド群で有害事象の単位時間のあたりの発現件数が高かったのは、主に GLP-1 受容体作動薬のクラス効果として知られる胃腸障害の有害事象によるものであった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は全体的に大きな違いはなかったが、被験者数は少なかった〔セマグルチド群では 12.8%（6 例）、プラセボ群では 8.3%（2 例）〕。重度の有害事象についても同様の傾向が認められた。

セマグルチド群における重篤な有害事象には、器官別大分類「胃腸障害」に含まれる事象と、複数の器官別大分類にわたって報告された単一の基本語が含まれていたが、特定の事象が多く発現することはなかった。報告されたすべての重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

セマグルチド群の 3 例の被験者が、有害事象により治験薬の投与を中止した。プラセボ群には、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

評価を行った注目すべき安全性領域において、セマグルチドによる新たな安全性の懸念は認められなかった。

血液生化学的検査パラメータ又は血液学的検査パラメータにおいて臨床的に問題のある変化は認められなかった。また、いずれの投与群においても、脈拍数又はその他バイタルサインにおいても臨床的に問題となる明らかな変化は認められなかった。

4492 試験の結果から、F4c の代償性肝硬変を有する患者のような医学的に脆弱な集団においても、セマグルチドの安全性プロファイルは、他の集団や適応症と同様であることが示唆された。さらに重要なことは、試験中に代償不全の事象は発生せず、疾患スコア（MELD スコアや Child-Pugh スコアなど）は維持されていた。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

NASH 患者は、1 つ又は複数の代謝性合併症を有する可能性が高く [67]、複数の薬剤を使用している可能性が高いことから、薬物相互作用の可能性について評価することは重要である。

In vitro では、セマグルチドがチトクロム P450 酵素を阻害又は誘導する可能性、あるいは薬物トランスポーターを阻害する可能性はきわめて低いことが示されている [3-5]。

他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、セマグルチドは胃内容排出の遅延により、併用する経口薬の吸収に影響を及ぼす可能性がある。セマグルチド 2.4 mg では、臨床的に問題となる胃内容排出速度への影響は認められていない [96]。セマグルチドが併用する経口薬の吸収に及ぼす影響については、2 型糖尿病治療薬としてのセマグルチド開発プログラムの試験において、セマグルチド 1.0 mg の定常状態の曝

露量で検討した。評価対象となった薬剤とセマグルチドの併用において、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかった[3-8]。したがって、セマグルチドと経口薬の併用において、用量調節は必要ないことが示された。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

背景及び評価方法

セマグルチドが生殖能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発達に影響を及ぼす可能性について、ラット、ウサギ及びカニクイザルで検討した（2.7.4.1.1.2 項及び Module 2.4）。*In vitro* では、生殖毒性が認められた。非臨床試験で認められた妊娠損失及び胎児異常は、偶発的であるか、母動物の体重減少に関連する可能性が考えられるが、セマグルチドによる直接的な影響を完全には否定できない。

妊娠中の女性におけるセマグルチド使用に関するデータは限られているため、セマグルチドは妊娠中には使用すべきではない。妊娠可能な女性は、セマグルチドによる治療中は避妊を行うことが推奨される。患者が妊娠を希望する場合、又は妊娠した場合は、セマグルチドを中止すべきである。半減期が長いため、セマグルチドは予定された妊娠の少なくとも 2 ヵ月前には中止すべきである[3-5]。

ヒトにおけるセマグルチドの生殖能に対する影響は不明である。セマグルチドはラットの雄の生殖能に影響を及ぼさなかった。雌ラットでは、母動物の体重減少と関連する用量で性周期の延長及び排卵数のわずかな減少が認められた。

授乳中のラットでは、セマグルチドが乳汁中に排泄された。授乳中の乳児へのリスクを除外することはできないため、セマグルチドは授乳中には使用すべきではない。

セマグルチドを用いたすべての臨床試験では、妊娠可能な女性の妊娠を回避するために、治験実施計画書では複数の対策を講じた。被験者が妊娠した場合、又は妊娠を希望する場合には、治験薬の投与を中止しなければならなかった。詳細を、各試験の治験実施計画書〔Module 5（治験総括報告書 Appendix 9.1.1 又は 16.1.1）〕に示す。

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムで確認されたすべての妊娠の概要を、2.7.4.5.4.1 項に示す。叙述を各試験の治験総括報告（Module 5）に示す。

妊娠の評価に追加して、4553 試験〔SAS（interim）〕において、生殖能に関連する有害事象〔MedDRA 標準検索式（SMQ）「生殖能障害」狭域用語のみ〕及び授乳に関連する有害事象（SMQ「母乳を介した新生児曝露」）を on-treatment 観察期間に基づき評価した。詳細を 2.7.4.5.4.2 項及び 2.7.4.5.4.3 項に示す。

2.7.4.5.4.1　妊娠

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムの 4 つの試験全体で、2 件の妊娠が報告された（4296 試験で 1 件、4553 試験の中間評価時点で 1 件）。詳細を表 2.7.4.5-3 に示す。補助的試験〔4492 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.16 及び 4381 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.6.4〕では、妊娠の報告はなかった。

表 2.7.4.5-3　NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムにおける妊娠例の一覧－NN9931

Trial/ Subject ID/ Sex/Age/BMI/ Treatment/ (Case no.)	PT/ reported term/ Onset day (period)	Severity/ Action/ outcome/ causality	Other relevant details
Trial 4553			
Trial 4553/ 422005/ F/4[redacted]/4[redacted]/ [redacted]	Ectopic pregnancy/ Ectopic pregnancy right salpingectomy found on ultrasound/ 677 (OT)	Severe/ Drug interrupted/ Recovered/ Possible	Subject was 4[redacted] years of age at time of event SAE of ectopic pregnancy Subject received trial product for almost 22 months Pregnancy was approximately 6 gestational weeks The pregnancy resulted in 1 foetal death in early-stage week 6 (i.e., embryonic stage) Assessed by Novo Nordisk as unlikely related to trial product
Trial 4296			
124004/ F/3[redacted]/4[redacted]/ Sema 0.2 mg/ (645955)	High risk pregnancy/ Observation of high risk pregnancy/ 230 (IT)	Mild/ NA/ Recovered/ Unlikely	Subject was 3[redacted] years of age at time of event Subject received trial product for 15 days during pregnancy Live neonate. There were no congenital anomalies. At delivery the neonate was not diagnosed with any health problems Co-reported PTs with case narratives (case number): Exposure during pregnancy/ hyperglycaemia (613555) Infant – Foetal exposure during pregnancy/ infant – hypoglycaemia neonatal (654085)

SAE: serious adverse event; BMI: body-mass index (at baseline); age: age at baseline (years); PT: preferred term; M: male; F: female; NA: not applicable; OT: on treatment; IT: in trial.
No pregnancies were reported in the supportive trials (trials 4492 and 4381).

2.7.4.5.4.2　生殖能

4553 試験（中間評価）では生殖能に関連する有害事象が、セマグルチド 2.4 mg 群で 3 例（0.4%）及びプラセボ群で 1 例（0.3%）報告された。1 件が重度の事象であり、残りは軽度であった。いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。報告された基本語は、血精液症、男性不妊症及び多嚢胞性卵巣症候群であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.1.118～8.3.1.120〕。

2.7.4.5.4.3　授乳

4553 試験の中間評価では、母乳を介した新生児への曝露に関連する事象は報告されていない〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Section 5.2.5.22〕。

2.7.4.5.5　過量投与

セマグルチドの過量投与は、胃腸障害に起因する脱水症状を引き起こす可能性がある。過量投与が認められた場合は、患者に臨床症状が認められないか確認し、適切な支持療法を開始すべきである。

過量投与は、意図的なもの（薬物乱用又は誤用）と、意図しないもの（投薬過誤）の 2 つの要因が考えられる。過量投与は、注目すべき安全性領域「投薬過誤、薬物乱用又は誤用及び過量投与」（2.7.4.2.2.16 項）で評価している。

2.7.4.5.6　薬物乱用

薬物乱用に関連する事象は、注目すべき安全性領域「投薬過誤、薬物乱用又は誤用及び過量投与」（2.7.4.2.2.16 項）で評価している。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状とは、投薬の中止又は投与量の減量により起こりうる症状であり、反跳現象は投薬中には認められなかった、あるいは制御されていた症状の出現又は再出現のことである。

セマグルチド 2.4 mg の離脱症状及び反跳現象の可能性は、4553 試験〔SAS（interim）〕の on-treatment 観察期間に基づき評価した。4553 試験は継続中であり、投与終了後の評価（事後調査期間など）はできないため、代わりに治験薬の投与中止後 7 週間以内に報告されたすべての有害事象に基づき評価した。

治験薬の投与中止後 7 週間以内に有害事象を発現した被験者の割合は、いずれの投与群においても大きな違いはなかったが、単位時間のあたりの発現件数については、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.1.38～8.3.1.39〕。報告された事象の種類は、セマグルチドの離脱症状や反跳現象を示唆するものではなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セマグルチドは、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないか、あってもごくわずかである。しかしながら、主に用量漸増期間中にめまいが起こることがあり、めまいが起こった場合は、運転や機械の操作は慎重に行うべきである [3-5]。

NASH 及び 2 型糖尿病を有する患者は、スルホニルウレア薬又はインスリンとセマグルチドを併用投与した場合に、低血糖のリスクが高くなる可能性がある [3, 4, 6, 7]。セマグルチドによる治療を開始する際には、スルホニルウレア薬又はインスリンの用量を減らすことで、低血糖のリスクを低減することができる。2 型糖尿病患者に対してセマグルチドをスルホニルウレア薬又はインスリンと併用する場合は、患者に運転や機械の操作中は低血糖に注意するよう指導すべきである [3, 4, 6, 7]。

2.7.4.5.9　テクニカルな苦情

2.7.4.5.9.1　背景及び評価方法

試験期間中、治験薬に関連するすべてのテクニカルな苦情は収集され、ノボ ノルディスク社に報告されることとした。テクニカルな苦情には、治験薬（薬剤及び医療機器）の不具合に関するすべての連絡が含まれた。テクニカルな苦情には有害事象が伴うことがあるが、苦情自体は有害事象ではない。治験責任医師が、テクニカルな苦情が何らかの有害事象又は重篤な有害事象に関連するかどうかを評価した。

使用された治験薬の詳細及び報告されたすべてのテクニカルな苦情を、各治験総括報告書の Module 5 に示す。テクニカルな苦情に関連する有害事象は、次の 2.7.4.5.9.2 項に要約する。

2.7.4.5.9.2　テクニカルな苦情に関連する有害事象

4553 試験（中間評価）ではテクニカルな苦情に関連する有害事象が、セマグルチド 2.4 mg 群で 7 例 7 件及びプラセボ群で 2 例 3 件報告された。いずれも非重篤で、2 件が中等度の事象であり、残りは軽度であった。1 件を除いてすべて転帰は「回復」であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。最も高頻度に報告された基本語は注射部位疼痛（計 4 件）であった。詳細を 4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.3.1.156～8.3.1.157 に示す。

4296 試験ではテクニカルな苦情に関連する有害事象が、セマグルチド 0.4 mg 群で 1 例 1 件及びプラセボ群で 1 例 3 件報告された。いずれも非重篤で軽度であり、すべて転帰は「回復」であった。詳細については、4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.1.2.3 に示す。

補助的試験では、テクニカルな苦情に関連する有害事象の報告はなかった〔4492 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.1.2.3 及び 4381 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.1.2.4〕。

2.7.4.6 市販後データ

肥満症治療のためのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与製剤は、2021 年 6 月 4 日に最初の製造販売承認（米国）を取得し、国内ではウゴービの販売名で上市している。

2 型糖尿病治療のためのセマグルチド皮下投与製剤は、2017 年 12 月 5 日に最初の製造販売承認（米国）を取得し、国内ではオゼンピックの販売名で上市しており、経口セマグルチドは、2019 年 9 月 20 日に最初の製造販売承認（米国）を取得し、国内ではリベルサスの販売名で上市している。

ノボ ノルディスク社が入手したセマグルチドの市販後の安全性データは、規制当局の要件に従って、定期的安全性最新報告／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PSUR/PBRER）で公開されている。セマグルチドに関する最新の PSUR/PBRER（提出済）では、ウゴービ、オゼンピック及びリベルサス（報告期間：2023 年 6 月 1 日～2024 年 5 月 31 日）の安全性とベネフィット・リスクバランスに関する詳細な調査結果が示されている。完了した臨床試験においてセマグルチドを投与した 40,000 例以上の被験者の累積データと、ウゴービ、オゼンピック及びリベルサスを投与した約 2000 万人の患者の市販後データに基づき、ノボ ノルディスク社は追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は必要ないと考えている。

2.7.4.7　付録

本概要に対する付録は、付録 2.7.4.7.1、付録 2.7.4.7.2、付録 2.7.4.7.3、付録 2.7.4.7.4 及び付録 2.7.4.7.5 として添付した。

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.
2. Food and Drug Administration (FDA). Code of Federal Regulations (21 CFR 312.120). Foreign clinical studies not conducted under an IND. 2022.
3. Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide) US Prescribing Information (PI). November 2024.
4. Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). Oct 2024.
5. Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2025.
6. Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). November 2024.
7. Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 17 Oct 2024.
8. Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2024.
9. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). Nov 2024.
10. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 18 Oct 2024.
11. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), JP package insert, version 4. 2024.
12. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019;30:72-130.
13. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20.
14. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014;38(6):784-93.
15. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1242-51.
16. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest. 2014;124(10):4473-88.
17. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. J Clin Invest. 2014;124(6):2456-63.
18. Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J Neurochem. 2005;92(4):798-806.
19. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283.
20. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):511-22.
21. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24.
22. Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. Modern Pathol. 2015;28(3):391-402.

23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013;3(1):1-150.
24. ICH Harmonised Tripartite Guideline E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 5 Feb 1998.
25. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety E1, Step 5. 01 Jun 1995.
26. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(5).
27. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.
28. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023.
29. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.
30. Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). 20 Apr 2023.
31. Novo Nordisk A/S. Saxenda ® (liraglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 28 Oct 2024.
32. Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). Jul 2023.
33. Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). 14 Sept 2023.
34. Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). Nov 2022.
35. Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Mar 2023.
36. AstraZeneca AB. Byetta® (exenatide), US Prescribing information (PI). Dec 2022.
37. AstraZeneca AB. Byetta® (exenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). Aug 2022.
38. AstraZeneca AB. Bydureon® (exenatide), US Prescribing information (PI). Dec 2022.
39. AstraZeneca AB. Bydureon® (exenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). Aug 2022.
40. Sanofi-Aventis Groupe. Adlyxin® (lixisenatide), US Prescribing information (PI). Jun 2022.
41. Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). Feb 2023.
42. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.
43. Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. Diabetes Obes Metab. 2016;18(5):491-9.
44. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis. 2012;27(2):215-20.
45. Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. Obes Rev. 2012;13(5):469-79.
46. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing Clinical Evaluations. 01 Jul 2009.

47. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (EMA/CHMP/111529/2024). 2024.
48. Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1314-23.
49. Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y, Hao S, Han W, et al. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. Biomolecules. 2022;12(4).
50. Slouha E, Biput SJ, Kuteyi A, Kalloo AE, Gorantla VR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Gallstones: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(9):e45027.
51. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. Am J Surg. 1985;149(4):551-7.
52. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr. 2004;80(1):38-44.
53. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(12):1347-52.
54. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duartez P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. Surg Endosc. 2009;23(7):1640-4.
55. Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. Am J Gastroenterol. 2003;98(5):1032-41.
56. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. Ann Intern Med. 1993;119(10):1029-35.
57. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Curr Gastroenterol Rep. 2005;7(2):132-40.
58. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA internal medicine. 2022;182(5):513-9.
59. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1233-41.
60. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7.
61. Koehler JA, Baggio LL, Cao X, Abdulla T, Campbell JE, Secher T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase pancreatic mass by induction of protein synthesis. Diabetes. 2015;64(3):1046-56.
62. Matteucci E, Giampietro O. Diabetes and Pancreas: Why So Difficult? Potential Mechanisms of Elevated Serum Pancreatic Enzymes. Curr Med Chem. 2016;23(3):290-302.
63. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA, LEADER Steering Committee, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. Diabetes Care. 2017;40(7):966-72.
64. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):906-8.
65. Liu Y, Tian Q, Yang J, Wang H, Hong T. No pancreatic safety concern following glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies: A pooled analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(8):e3061.

66. Muzurović E, Peng CC, Belanger MJ, Sanoudou D, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. Hypertension. 2022;79(7):1319-26.
67. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
68. 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;375(19):1834-44.
69. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023.
70. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110(1):26-37.
71. Bell CJ, Sun Y, Nowak UM, Clark J, Howlett S, Pekalski ML, et al. Sustained in vivo signaling by long-lived IL-2 induces prolonged increases of regulatory T cells. J Autoimmun. 2015;56:66-80.
72. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22(4):699-704.
73. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? Diabetes Care. 2013;36(Suppl 2):S245-S52.
74. Guo X, Yang Q, Dong J, Liao L, Zhang W, Liu F. Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. Clin Drug Investig. 2016;36(6):433-41.
75. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):656-65.
76. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2018;79:64-76.
77. Agustanti N, Soetedjo NNM, Damara FA, Iryaningrum MR, Permana H, Bestari MB, et al. The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023;17(5):102780.
78. Kreiner FF SP, Heerspink HJL, von Scholten BJ, Idorn T. Obesity-Related Kidney Disease: Current Understanding and Future Perspectives. Biomedicines. 2023;11(9):2498.
79. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024.
80. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S279-84.
81. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. JHEP Rep. 2019;1(4):312-28.
82. Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Varughese GI. The impact of improved glycaemic control with GLP-1 receptor agonist therapy on diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):e37-9.
83. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6471):811-5.

84. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-86.
85. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-17.
86. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. Diabetes Care. 2016;39(7):1089-100.
87. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
88. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
89. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. N Engl J Med. 1984;311(6):365-72.
90. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet. 1983;1(8318):200-4.
91. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. Diabetes. 1985;34 Suppl 3:74-9.
92. Dahl-Jorgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1987;284:1-38.
93. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):431-7.
94. Colognesi M, Gabbia D, De Martin S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. Biomedicines. 2020;8(7).
95. Layton D, Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. In: Pharmacoepidemiology, Chapter 20. 5th ed: John Wiley & Sons. 2012.
96. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2020.