ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

2.7.5 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.5.1 参考文献

参考文献は、Module 2.5、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.6.1 NN9931-4381

2.7.6.1.1 臨床試験概要

2.7.6.2 NN9931-4296

2.7.6.2.1 臨床試験概要

2.7.6.2.2 有害事象に関する表（全集団）

2.7.6.2.3 有害事象に関する表（日本人集団）

2.7.6.3 NN9931-4492

2.7.6.3.1 臨床試験概要

2.7.6.4 NN9931-4553

2.7.6.4.1 臨床試験概要

2.7.6.4.2 有害事象に関する表（全集団）

2.7.6.4.3 有害事象に関する表（日本人集団）

2.7.6.1 NN9931-4381

2.7.6.1.1 臨床試験概要

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

製剤名：
セマグルチド皮下注射液 1.0 mg/mL（NovoPen 4 用 3 mL カートリッジ）

有効成分名：
セマグルチド

Trial ID：NN9931-4381

clinicaltrials.gov identifier: NCT03357380 Paediatric status: EMEA-001441	UTN：U1111-1194-3900 EudraCT number：2017-001193-42

治験の標題：
非アルコール性脂肪性肝疾患患者を対象として磁気共鳴エラストグラフィにより評価した肝線維化に対するセマグルチド皮下投与の効果を検討する試験

治験責任医師名：
以下の治験責任医師は治験総括報告書の内容を確認し、承認する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。

[redacted]

治験実施施設：
本試験はドイツの 2 つの施設で実施された。

公表文献（引用文献）：
本治験総括報告書概要作成時点で公表文献はない。

治験期間： 試験開始日：2017 年 11 月 28 日 試験完了／中止日：2020 年 3 月 20 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相

DATA CUT-OFF DATES：
記載する結果は、2020 年 5 月 18 日時点で臨床データベースに含まれていたデータを反映している。すべてのデータを含む（ただし、17 例の事後調査来院時の薬物動態データ及びすべての microRNA-122 のデータを除く）初回データベースロック（DBL）を 2020 年 4 月 1 日に実施した。除外された薬物動態及び microRNA-122 のデータは、2 回目の DBL（2020 年 5 月 18 日）までに追加された。ARGUS 安全性データベースの cut-off date は初回 DBL（2020 年 4 月 1 日）の cut-off date と同日であった。初回 DBL から 2 回目の DBL までに新たな安全性情報は追加されなかった。

報告書作成日：
2020 年 9 月 14 日

科学的背景及び治験実施の根拠：
本第 1 相試験は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）におけるセマグルチド皮下投与の開発プログラムの一環として、肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者の治療法としてのセマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与の可能性をプラセボと比較検討するために実施した。試験に関連する何らかの手順を実施する前にすべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、同意を取得した。各国の法的要件に従って、被験者には治験依頼者の保険を適用した。

目的：

<u>主要目的：</u>

- 肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として、磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）により評価した肝線維化に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。

<u>副次的目的：</u>

薬力学的作用に関する副次的目的

- 肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として、磁気共鳴画像によるプロトン密度脂肪画分測定法（MRI-PDFF）により評価した肝脂肪に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。
- 肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として、磁気共鳴画像（MRI）により評価した内臓脂肪組織に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。
- 肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として、MRI により評価した腹部皮下脂肪組織に対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。
- 肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として、体重関連パラメータに対するセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の効果を検討する。

安全性に関する副次的目的

- 肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

Estimand：

主要目的を検討するための estimand は、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者における、無作為割り付けされたすべての被験者が投与を遵守した場合の 48 週での肝硬度のセマグルチドとプラセボの投与群間の比とする。

治験方法：

本試験は、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験であった。本試験は、4 週間（最大）のスクリーニング期間及び 72 週間の投与期間〔16 週間（最大 20 週間）の用量漸増期間を含む〕から構成された。さらに 7 週間の事後調査期間が設定された。被験者を 1:1 の比率で、セマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与又はプラセボに無作為割り付けした。24、48 及び 72 週に、採血及び安全性評価に加えて、MRI 及び Fibroscan 検査を実施した。

計画及び解析された被験者数：

計 66 例の無作為割り付けが計画された。266 例がスクリーニングを受け、67 例が無作為割り付けされ、66 例が治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者は計 10 例であり、57 例が試験を完了し、投与 48 週に評価可能な MRE が得られた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢 18 歳以上 75 歳以下（同意取得時点）の男性又は女性
- スクリーニング時の MRI-PDFF により測定した肝脂肪量が 10%以上である被験者
- スクリーニング時の MRE により評価した肝硬度が 2.50 kPa 以上 4.63 kPa 以下である被験者
- スクリーニング来院時の体容量指数（BMI）が 25.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下である被験者

主な除外基準：

- アルコール乱用（女性では 12 g/日、男性では 24 g/日を超える場合）、アルコール依存症*の被験者又はその疑いがある被験者〔*：Alcohol Use Disorders Identification Test（AUDIT 質問票）により評価〕
- 1 型糖尿病と診断されている被験者（診療録に基づく）
- スクリーニング時のグリコヘモグロビン A1c（HbA1c）が 9.5%を超える被験者
- 膵炎（急性又は慢性）の既往歴を有する又は併発している被験者（被験者の申告に基づく）
- スクリーニング時のカルシトニン濃度が 100 ng/L 以上である被験者
- 本人又は一親等血族が、多発性内分泌腺腫瘍症 2 型又は甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者（被験者の申告に基づく）
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性。適切な避妊法とは、失敗率（望まない妊娠）が年間 1%未満である方法とみなし、避妊手術、ホルモン子宮内避妊器具（コイル）、経口避妊薬、性的禁欲（被験者の希望する通常のライフスタイルである場合にのみ許可）又はパートナーの避妊手術を含む。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチドは、セマグルチド 1.0 mg/mL が充填された 3 mL カートリッジを装填した NovoPen 4 プレフィルドペン型注入器を用いて投与した。0.05 mg/日で皮下投与を開始した。0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.3 mg/日及び 0.4 mg/日となるように 4 週毎に用量を漸増した。16 週間で目標用量の 0.4 mg（1 日 1 回投与）に達することを目的としたが、治験責任医師の判断に従い被験者の忍容性に合わせて用量を漸増した。

セマグルチドロット番号（有効期限）：GW5V078（2020 年 4 月 3 日）、HW50T78（2021 年 3 月 20 日）

投与期間：
72 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
プラセボは、3 mL カートリッジを装填した NovoPen 4 プレフィルドペン型注入器を用いて投与した。投与したプラセボの容量は上記の用量漸増で皮下投与したセマグルチドの容量と同じであった。
プラセボロット番号（有効期限）：FW5P762（2019 年 6 月 27 日）、HLDG004（2021 年 2 月 19 日）

評価基準：有効性（薬力学的作用）

プライマリーエンドポイント：

- MRE により評価した肝硬度（kPa）のベースライン（来院 1B）から 48 週までの変化率

薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

肝画像検査

- MRE により評価した肝硬度（kPa）のベースライン（来院 1B）から 24 週及び 72 週までの変化率
- MRI-PDFF により評価した相対的肝脂肪量（%）のベースライン（来院 1B）から 24 週、48 週及び 72 週までの変化率
- MRI-PDFF により評価した絶対的肝脂肪量（L）のベースライン（来院 1B）から 24 週、48 週及び 72 週までの変化率
- ベースライン（来院 1B）から 24 週、48 週及び 72 週までに MRI-PDFF により評価した相対的肝脂肪量が 30%以上減少した被験者の割合
- ベースライン（来院 1B）から 24 週、48 週及び 72 週までに MRE により評価した肝硬度が 15%以上低下した被験者の割合

腹部画像検査

以下の項目におけるベースライン（来院 1B）から 24 週、48 週及び 72 週までの変化率：

- MRI により評価した内臓脂肪組織（L）
- MRI により評価した腹部皮下脂肪組織（L）

体重関連パラメータ

以下の項目におけるベースライン（来院 2）から 48 週及び 72 週までの変化：

- 体重（%及び kg）
- ウエスト周囲長
- BMI

評価基準：安全性

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：

- ベースライン（来院 2）から 79 週までの治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
- ベースライン（来院 2）から 79 週までの治験薬投与下で発現した低血糖の発現件数

統計手法：

被験者数の設定：

MRE により評価した肝硬度について、対数変換後の変数が正規分布すると仮定し、平均値の投与群（セマグルチド及びプラセボ）間の比を、2 標本 t 検定を用いて有意水準 5%で検出することを目的として被験者数が算出された。検出力は 90%とした。投与群間比を 0.85、変動係数を 0.18 と仮定すると、必要被験者数（48 週の投与完了被験者数）は 54 例であった。両群の脱落率を 18%と仮定すると合計 66 例が必要とされた。

解析対象集団：

ICH E9 ガイドラインに従って、以下の解析対象集団を設定した。

- 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が含まれた。FAS の被験者は「as randomised」の評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）には、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれた。SAS の被験者は「as treated」の評価に寄与した。

有効性（薬力学的作用）エンドポイントの解析には FAS、安全性エンドポイントの解析には SAS を使用した。

主要解析アプローチ：

プライマリーエンドポイントは、ベースライン（来院 1B）から 48 週までの肝硬度（MRE、kPa）の変化率であり、FAS の被験者における予定来院時に得られたすべての無作為割り付け後の測定値を用いて評価された。このエンドポイントに関する無作為割り付け後データのない被験者は、治療効果の推定に寄与しなかった。ベースラインから 48 週までの肝硬度（MRE）測定値の変化率は繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて解析した。この解析では、肝硬度（MRE、kPa）の対数変換値をエンドポイントとして、投与群（セマグルチド及びプラセボ）、ベースライン時の肝硬度（MRE が 3.64 kPa 以上又は 3.64 kPa 未満のカテゴリ変数）を固定効果、ベースライン時の体重（kg）及びベースライン時の肝硬度（MRE、kPa）の対数変換値を共変量として含め、すべてについて時点（来院）内で入れ子構造とした。肝硬度は、無作為割り付けにおける層別因子であったことからカテゴリ変数として含めた。同一被験者の繰り返し測定値の変動は、無構造共分散行列を用いて規定した。MMRM により、48 週でのセマグルチドとプラセボ間の投与群間比の推定値とその 95%信頼区間及及び両側 p 値を、各投与群におけるベースラインに対する比の推定値とともに算出した。この方法では、欠測データは missing at random に従うと仮定した。さらに、この MMRM により、セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 24 週及び 72 週までの肝硬度（MRE）の変化率についても投与群間比の推定値を求めた。

感度分析：

投与群、ベースライン時の肝硬度（カテゴリ変数）及びベースライン時の肝硬度（MRE）の対数変換値を共変量とする同じ MMRM を用いて主要解析を繰り返し、共変量の少ないよりシンプルなモデルにおいて投与群間比の感度を検討した。性別（女性／男性）及び 2 型糖尿病（有無）を共変量として追加した後、同じ MMRM を用いて主要解析を繰り返し、共変量（及びこれらの共変量の影響）を追加したモデルにおいて投与群間比の感度を検討した。さらに、治験実施施設と投与群の交互作用を追加して、主要解析を繰り返し、効果が施設間で異なるかどうかを検討した。欠測値の取り扱いに関して主要解析の結果の感度を検討するため、conditional reference 法及び unconditional reference 法を用いた 2 つの pattern mixture モデルによる解析を実施し、24 週、48 週及び 72 週での投与群間比の推定値を求めた。

治験実施計画書で当初計画された統計解析からの変更：

観察期間

- 治験実施計画書では、当初、in-trial 及び on-treatment の 2 つの観察期間が定義されていた（治験実施計画書 Section 17.2）。被験者は治験薬投与を中止すると試験中止となるため、観察期間を 1 つにすることが決定された（統計解析計画書 Appendix 2）。この観察期間を「on-treatment 観察期間」として、有効性（薬力学的作用）及び安全性の評価に使用することとした。

主要解析アプローチ

- 無作為割り付け後データのない被験者は治療効果の推定に寄与しないことを明確化した。

主要解析に対する感度分析

- 治験実施計画書に規定した試験完了例の感度分析は、当初規定されていた on-treatment 観察期間に関連して規定されたが、新たに観察期間が定義されたことに伴って関連性がなくなったため、この解析を実施しなかった。
- 感度分析で使用する pattern mixture モデルでの固定効果及び共変量の順序を主要解析に合わせることを明確化した。さらに、unconditional reference 法に関して、試験中止例の無作為化割り付け後の測定値のうち、どの測定値を欠測値と扱うかを明確化した。

薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント

- MRI により評価した総肝臓体積（L）について、主要解析と同様の MMRM を用いた追加解析が規定された。
- ウエスト周囲長及び BMI について、主要解析と同様の MMRM を用いた解析が規定された。さらに、体重関連パラメータの解析について、他のエンドポイントの解析に合わせて 24 週をランドマーク来院として追加した。

感度分析

- 補足的セカンダリーエンドポイントである MRI-PDFF により評価した肝脂肪量（%）の欠測データの取り扱いに関して、2 つの感度分析を追加した。

探索的エンドポイントの解析

- 探索的エンドポイントについて、主要解析と同様の MMRM を用いた解析が規定され、他のエンドポイントの解析に合わせて 24 週をランドマーク来院とした。さらに、解析前に対数変換するパラメータを規定した。

肝線維化マーカー（ELF）スコア

- 特定の装置での正しい算出方法を使用するため、Biostatistics 部門による導出ではなく、中央検査施設によって報告された値を使用した。

Homeostatic model assessment - insulin resistance（HOMA-IR）

- 算出式中の空腹時インスリンの単位を訂正した。

被験者背景：

	Sema 0.4 mg OD N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects	34	33	67
Age			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	59.5 (10.1)	60.5 (8.5)	60.0 (9.3)
Median (IQR)	62.0 (51.0;67.0)	63.0 (58.0;66.0)	63.0 (53.0;67.0)
Min ; Max	34.0; 73.0	38.0; 72.0	34.0; 73.0
BMI (kg/m^2)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	34.7 (3.0)	34.1 (2.7)	34.4 (2.9)
Median (IQR)	35.0 (32.7;37.3)	34.2 (31.9;35.2)	34.5 (32.0;36.4)
Min ; Max	28.8; 39.9	29.8; 39.7	28.8; 39.9
Body Weight (kg)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	105.1 (15.3)	102.3 (12.7)	103.7 (14.0)
Median (IQR)	103.1 (94.4;113.3)	101.2 (96.1;111.5)	101.2 (94.4;113.1)
Min ; Max	75.6; 148.3	75.6; 132.4	75.6; 148.3
Liver Steatosis MRI (%)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	18.1 (70.3)	17.3 (67.8)	17.7 (68.9)
Median (IQR)	17.0 (12.9;25.8)	16.9 (13.0;21.9)	16.9 (12.9;25.2)
Min ; Max	9.5; 39.4	10.1; 42.4	9.5; 42.4
Liver Stiffness MRE (kPa)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	3.08 (39.6)	2.95 (38.7)	3.02 (39.3)
Median (IQR)	2.93 (2.82;3.25)	2.86 (2.76;3.06)	2.88 (2.79;3.22)
Min ; Max	2.53; 4.60	2.50; 4.42	2.50; 4.60
Liver Steatosis Fibroscan (dB/m)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	350 (31)	332 (42)	341 (38)
Median (IQR)	350 (331;373)	328 (302;369)	344 (321;371)
Min ; Max	279; 400	255; 400	255; 400
Liver Stiffness Fibroscan (kPa)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	8.9 (70.8)	8.1 (80.1)	8.5 (75.5)
Median (IQR)	9.1 (7.0;11.3)	6.6 (5.9;10.5)	7.8 (6.1;11.1)
Min ; Max	4.2; 25.1	4.2; 49.1	4.2; 49.1
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	136 (13)	135 (15)	135 (14)
Median (IQR)	136 (128;145)	130 (126;142)	134 (127;144)
Min ; Max	110; 166	108; 174	108; 174
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	88 (7)	86 (8)	87 (8)
Median (IQR)	89 (86;92)	85 (83;89)	88 (83;92)
Min ; Max	74; 105	63; 102	63; 105
Alanine Aminotransferase (U/L)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	40 (89.2)	35 (78.1)	37 (84.1)
Median (IQR)	33 (26;55)	33 (27;44)	33 (27;50)
Min ; Max	14; 151	13; 104	13; 151
Aspartate Aminotransferase (U/L)			

N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	31 (71.5)	29 (62.8)	30 (67.6)
Median (IQR)	29 (24;40)	26 (23;33)	27 (23;36)
Min ; Max	17; 70	16; 58	16; 70
Gamma-glutamyltransferase (U/L)			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	44 (95.6)	39 (79.5)	41 (88.3)
Median (IQR)	41 (29;57)	37 (27;51)	37 (28;54)
Min ; Max	10; 228	14; 105	10; 228
Serum Enhanced Liver Fibrosis			
N (%)	33 (97.1)	33 (100.0)	66 (98.5)
Mean (SD)	9.2 (0.6)	9.0 (0.7)	9.1 (0.6)
Median (IQR)	9.2 (8.8;9.6)	9.0 (8.6;9.5)	9.1 (8.7;9.6)
Min ; Max	7.9; 10.8	7.9; 10.3	7.9; 10.8
HbA1c (%) - T2DM			
N (%)	28 (82.4)	21 (63.6)	49 (73.1)
Mean (SD)	7.3 (0.9)	7.4 (1.0)	7.3 (1.0)
Median (IQR)	7.3 (6.4;8.0)	7.6 (6.8;7.9)	7.5 (6.6;7.9)
Min ; Max	6.0; 9.5	5.6; 9.6	5.6; 9.6
HbA1c (%) - NON-T2DM			
N (%)	6 (17.6)	12 (36.4)	18 (26.9)
Mean (SD)	6.0 (0.5)	5.9 (0.3)	5.9 (0.4)
Median (IQR)	5.9 (5.6;6.5)	6.0 (5.6;6.1)	6.0 (5.6;6.1)
Min ; Max	5.5; 6.6	5.3; 6.3	5.3; 6.6
Fibrosis-4 Score Calculated			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Geom. Mean (CV)	1.28 (72.2)	1.27 (76.7)	1.28 (74.1)
Median (IQR)	1.23 (0.98;1.72)	1.31 (0.97;1.78)	1.26 (0.97;1.76)
Min ; Max	0.60; 3.03	0.45; 3.03	0.45; 3.03
NAFLD Fibrosis Score Calculated			
N (%)	34 (100.0)	33 (100.0)	67 (100.0)
Mean (SD)	-0.47 (1.24)	-0.51 (1.20)	-0.49 (1.22)
Median (IQR)	-0.24 (-1.16;0.29)	-0.43 (-1.28;0.44)	-0.27 (-1.28;0.41)
Min ; Max	-3.08; 2.07	-3.29; 1.45	-3.29; 2.07

有効性（薬力学的作用）の結果：

プライマリーエンドポイント：

肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者にセマグルチド 0.4 mg を 1 日 1 回皮下投与した結果、MRE により評価した肝硬度のベースラインから 48 週までの変化率に、プラセボと比較して統計的に有意な差は認められなかった。5 つの感度分析の結果から、主要解析の安定性は支持された。

ベースラインに対する比の平均、肝硬度

	MRE (kPa)		Treatment difference (CI)	p-value
	Semaglutide	Placebo		
24 weeks	0.97	0.95	1.02 (0.95; 1.10)	0.5406
48 weeks	0.94	0.98	0.96 (0.89; 1.03)	0.2798
72 weeks	0.98	1.03	0.96 (0.89; 1.03)	0.2437

補足的セカンダリーエンドポイント：

肝硬度（MRE）

肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者にセマグルチドを投与した結果、MRE により評価した肝硬度のベースラインから 24 週又は 72 週までの変化率に、プラセボと比較して統計的に有意な差は認められなかった。

肝脂肪量（MRI-PDFF）

24 週、48 週及び 72 週における相対的肝脂肪量の減少率（平均値）は、プラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意に大きかった。72 週での群間比は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で相対的肝脂肪量が 50%減少したことを示していた。これらの結果は、絶対的肝脂肪量の減少率が、プラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意に大きかったことにより裏付けられた。

ベースラインに対する比の平均、相対的肝脂肪量（%）

	MRI (%)		Treatment ratio	p-value
	Semaglutide	Placebo		
24 weeks	0.64	0.91	0.70 (0.59; 0.84)	0.0002
48 weeks	0.42	0.89	0.47 (0.36; 0.60)	<0.0001
72 weeks	0.42	0.83	0.50 (0.39; 0.66)	<0.0001

ベースラインに対する比の平均、絶対的肝脂肪量（L）

	MRI (L)		Treatment ratio	p-value
	Semaglutide	Placebo		
24 weeks	0.52	0.88	0.59 (0.48; 0.74)	<0.0001
48 weeks	0.33	0.86	0.38 (0.28; 0.52)	<0.0001
72 weeks	0.33	0.80	0.41 (0.30; 0.56)	<0.0001

肝硬度（MRE）が 15%以上低下した被験者の割合

ベースラインからいずれかの測定時間までに肝硬度が 15%以上低下した被験者の割合について、セマグルチド群とプラセボ群の間で違いは認められなかった。

肝脂肪量（MRE）の 30%以上減少した被験者の割合

24 週、48 週及び 72 週において相対的肝脂肪量が 30%以上減少した被験者の割合は、プラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意に高かった。72 週では、セマグルチド群の被験者の 73.5%において相対的肝脂肪量が 30%以上減少した。

二値のエンドポイントを達成した被験者の割合

	≥15% reduction of liver stiffness			≥30% reduction of liver steatosis		
	Semaglutide	Placebo	p-value	Semaglutide	Placebo	p-value
24 weeks	14.7	12.1	0.9270	64.7	21.2	0.0006
48 weeks	17.6	15.2	0.9834	76.5	30.0	0.0001
72 weeks	11.8	6.1	0.6583	73.5	33.3	0.0006

内臓脂肪組織及び腹部皮下脂肪組織（MRI-PDFF）

ベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの内臓脂肪組織及び腹部皮下脂肪組織の体積の減少率は、プラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意に大きかった。

内臓脂肪組織及び腹部皮下脂肪組織、群間比の推定値（p 値）

	24 weeks (p-value)	48 weeks (p-value)	72 weeks (p-value)
Visceral adipose tissue	0.82 (<0.0001)	0.74 (<0.0001)	0.72 (<0.0001)
Abdominal s.c. adipose tissue	0.87 (<0.0001)	0.82 (<0.0001)	0.86 (<0.0001)

体重関連パラメータ（体重、BMI、ウエスト周囲長）

ベースラインから 24 週、48 週及び 72 週までの体重、BMI 及びウエスト周囲長の減少量は、プラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意に大きかった。

体重関連パラメータ、群間差の推定値（p 値）

	24 weeks (p-value)	48 weeks (p-value)	72 weeks (p-value)
Body weight (kg):	-8.09 (<0.0001)	-10.38(<0.0001)	-9.62(<0.0001)
BMI (kg/m^2):	-2.77 (<0.0001)	-3.59 (<0.0001)	-3.33 (<0.0001)
Waist circumference (cm):	-5.54 (<0.0001)	-5.81 (0.0014)	-6.83 (0.0002)

安全性の結果：

本試験において、NAFLD 患者における 72 週間のセマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与は、プラセボと比較して安全であり、忍容性は良好であった。セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、他の GLP-1 受容体作動薬の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。

セマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与群では 33 例中 31 例（93.9%）において、プラセボ群では 33 例中 29 例（87.9%）の被験者において有害事象が報告された。いずれの投与群においても、有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群〔9.1%（3 例 3 件）〕と比較してセマグルチド群〔12.1%（4 例 6 件）〕で高かった。本試験中に死亡は認められなかった。

セマグルチド群の 1 例が重篤な有害事象のために試験を中止した。非重篤な有害事象で治験薬投与の中止に至った事象はなかった。

胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（36.4%）と比較してセマグルチド群（60.6%）で高かった。この違いは、セマグルチド群において悪心、下痢及び嘔吐を発現した被験者の割合が高かったことによるものであった。

胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤（122 件中 120 件）で、軽度又は中等度（122 件中 111 件）であった。

本試験において、胆嚢関連有害事象又は膵炎は報告されなかった。

肝障害の有害事象の発現件数は、プラセボ群（5 件）と比較してセマグルチド群（2 件）で少なかった。いずれの事象も非重篤で、軽度であった。

新生物の有害事象は、プラセボ群（1 件）と比較してセマグルチド群（4 件）でより多く発現した。大部分の事象は良性で、非重篤であった。セマグルチド群の 1 例に 1 件の悪性新生物が報告された。

網膜障害に関連する非重篤な有害事象が 2 件（セマグルチド群 1 件、プラセボ群 1 件）発現した。

2 型糖尿病を有する被験者では、低血糖がプラセボ（4 件）と比較してセマグルチド（8 件）で多く報告された。米国糖尿病学会（ADA）分類によると、セマグルチド群の 4 件及びプラセボ群の 4 件が確定症候性低血糖（documented symptomatic hypoglycaemia）であった。ノボ ノルディスク社の分類（ADA 分類における重大な低血糖又は低血糖の症状が認められ、血糖値が 3.1 mmol/L 未満と確認された低血糖）によると、セマグルチド群の 2 件及びプラセボ群の 1 件が重大な又は血糖値確定症候性低血糖であった。2 型糖尿病を有さない被験者では、いずれの投与群においても低血糖は報告されなかった。

プラセボ群においてアレルギー反応が 1 件発現した。注射部位反応が 3 件（セマグルチド群 1 件、プラセボ群 2 件）報告された。

本試験では、投薬過誤、薬物乱用、誤用又は病原体感染の疑いに関連した事象は報告されなかった。

稀な事象が、セマグルチド群で 3 件及びプラセボ群で 4 件報告された。いずれの事象も非重篤であった。

臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、カルシトニンを含む）、身体所見又は心電図について、安全性上の懸念は認められなかった。セマグルチド 0.4 mg を皮下投与した結果、投与開始後の最初の 12 週間において、ベースライン時と比較してリパーゼ及びアミラーゼの平均値の増加が認められたが、その後、さらなる顕著な増加はみられなかった。平均値は、試験期間を通して基準範囲内であった。

収縮期及び拡張期血圧の平均値は、プラセボと比較して、セマグルチドで統計的に有意に低下した。

脈拍数が、プラセボと比較してセマグルチドにおいて一時的にわずかに増加したが、これらは臨床的に問題となる変化ではなかった。

投与群間で身体所見に臨床的に問題となる違いは認められなかった。

結論：

肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者にセマグルチド 0.4 mg を 1 日 1 回皮下投与した結果、MRE により評価した肝硬度のベースラインから 48 週までの変化率について、セマグルチドとプラセボの間で統計的に有意な差は認められなかった。

肝脂肪量、内臓脂肪組織及び腹部皮下脂肪組織ならびに体重、BMI 及びウエスト周囲長について、プラセボと比較して、セマグルチドで統計的に有意な減少がみられた。

本試験において、72 週間のセマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与は安全であり、忍容性は良好であった。セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、他の GLP-1 受容体作動薬の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（2016 年）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.2 NN9931-4296

2.7.6.2.1 臨床試験概要

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

製剤名：
セマグルチド皮下注射液 1.0 mg/mL（NovoPen 4 用 3 mL カートリッジ）

有効成分名：
セマグルチド（NNC0113-0217）

Trial ID：
NN9931-4296

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

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

治験責任医師名：
以下の治験責任医師は治験総括報告書の内容を確認し、承認する「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」に指名された。

[redacted]

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

公表文献（引用文献）：
本治験総括報告書概要作成時点で、本試験の主な結果に関する 2 本の公表文献がある。

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

治験期間： 試験開始日：2016 年 11 月 30 日 主要評価項目完了日：2020 年 2 月 13 日 試験完了／中止日：2020 年 3 月 19 日	**開発のフェーズ**： 第 2 相

DATA CUT-OFF DATES：
臨床データベースの最終データベースロック：2020 年 5 月 29 日（初回データベースロック：2020 年 4 月 3 日）
安全性データベースの cut-off date：2020 年 4 月 5 日

報告書作成日：
2021 年 3 月 8 日

科学的背景及び治験実施の根拠：
本第 2 相試験は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象とするセマグルチド皮下投与の開発プログラムの一環として、3 用量のセマグルチド皮下投与の有効性及び安全性を検討するために実施した。
試験に関連する何らかの手順を実施する前にすべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、同意を取得した。各国の法的要件に従って、被験者には治験依頼者の保険を適用した。

目的：

主要目的：
- 組織学的所見に基づく NASH の消失に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。

副次的目的：

有効性
- NASH の肝組織学的所見の改善における、3 用量のセマグルチド 1 日 1 回皮下投与（0.1 mg/日、0.2 mg/日及び 0.4 mg/日）の用量反応関係を検討する。
- 肝臓関連の組織学的パラメータ及び NASH のバイオマーカーに対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。
- NASH 患者を対象として、以下の項目に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。
  - 体重関連パラメータ
  - 糖代謝関連パラメータ
  - 心血管リスク因子
  - 患者報告アウトカム

安全性
NASH 患者を対象として、3 用量のセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は、NASH 患者を対象として、セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg の 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する 72 週間、国際共同、多施設、無作為割り付け、二重盲検、6 群、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験であった。NASH の診断は、無作為割り付け前に、肝生検による組織学的評価に基づいて行われた。
本試験は、6 週間のスクリーニング期間、その後 72 週間の無作為割り付けされた治療による投与期間及び 7 週間の事後調査期間から構成され、各被験者の試験参加期間は、合計で最大 85 週間であった。被験者を 3:3:3:1:1:1 の比率で、セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与、もしくは各用量に対応するプラセボ（実薬と同一容量）に無作為割り付けした。
無作為割り付け後の用量漸増期間に、目標用量に到達するまで 4 週ごとに増量した。本試験は、用量内では二重盲検であったが、用量漸増法及び投与容量の違いにより、用量間は非盲検であった。治験薬投与を中止した被験者は、予定されていた来院／電話コンタクト及び最終評価（肝生検の実施を含む）を無作為割り付けから 72 週時まで継続することとした。無作為割り付けでは、地域（日本又は日本以外）ならびに日本以外の地域ではさらにスクリーニング時の糖尿病の状態（2 型糖尿病合併又は非合併）及びベースラインの肝生検に基づく線維化ステージ（線維化ステージ 1（F1）、F2 又は F3）の 5 つの水準で層別化した。
すべての投与群の被験者（治験薬の投与を中止した被験者を含む）に、試験期間を通じて栄養及び身体的活動に関するカウンセリングを実施した。

計画及び解析された被験者数：
無作為割り付け予定被験者数は 288 例であった。1227 例がスクリーニングを受け、320 例が無作為割り付けされた。無作為割り付けされた被験者のうち 302 例（94.4%）が試験を完了し、277 例（86%超）から 72 週時の評価可能な肝生検データが得られた。

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

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

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書による同意が得られている被験者。「試験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（試験参加への適格性を判断するための手順を含む）を示す。
- 年齢 18 歳以上 75 歳以下（同意取得時点）の男性又は女性（日本の場合：20 歳以上 75 歳以下）
- 中央判定を実施する病理専門医によりスクリーニング前 21 週以内に実施された肝生検の結果に基づき組織学的に NASH であることが確認された被験者
- 中央判定を実施する病理専門医により評価された非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）activity score（NAS）が 4 以上かつ NAS の各サブコンポーネントのスコアが 1 以上である被験者
- 中央判定を実施する病理専門医により評価された線維化ステージが F1、F2 又は F3 である被験者（〔NASH Clinical research network（CRN）〕の線維化分類に基づく）
- 体重が安定している被験者

主な除外基準：

- 妊娠中、授乳中又は妊娠を希望している女性被験者、あるいは妊娠可能で適切な避妊法（各国の規制又は慣習に基づくもの）を受け入れられない女性被験者
- スクリーニング前 90 日以内に既承認又は未承認の治験薬を使用する別の臨床試験に参加した被験者
- 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があると判断された状態の被験者（治験責任医師の判断による）
- 急性又は慢性の膵炎の既往歴を有する又は併発している被験者
- スクリーニング時のカルシトニン濃度が 50 ng/L 以上である被験者
- NASH 以外の慢性肝疾患の原因を有する被験者
- スクリーニング時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限の 5 倍を超える被験者
- スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 5 倍を超える被験者

- スクリーニング時に総ビリルビン高値（1.5 mg/dL 超）を有する被験者
- スクリーニング時のプロトロンビン時間国際標準比（INR）が 1.3 を超える被験者
- アルコール乱用（エタノール摂取量で女性では 20 g/日、男性では 30 g/日を超える場合）、アルコール依存症*又は麻薬乱用の被験者又はその疑いがある被験者〔*：Alcohol Use Disorders Identification Test（AUDIT 質問票）により評価〕
- 腎機能障害〔Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）による推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満と定義〕を有する被験者
- 1 型糖尿病と診断されている被験者（診療録に基づく）
- スクリーニング時のグリコヘモグロビン A1c（HbA1c）が 10%を超える被験者
- スクリーニング来院（来院 1）時の体容量指数（BMI）が 25.0 kg/m^2 以下である被験者
- 過去に肥満の外科的治療を受けた被験者
- 本人又は家族が、多発性内分泌腺腫瘍症 2 型又は甲状腺髄様癌の既往歴を有する被験者。家族とは、一親等血族をいう。
- 悪性腫瘍を有する被験者又はスクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する被験者。ただし、皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、何らかの上皮内癌を除く。
- 2 型糖尿病を有する被験者のみ適用：無作為割り付け前 90 日以内に実施された眼底写真又は散瞳眼底検査で、緊急の処置を要する増殖網膜症又は黄斑症が確認された被験者

主な投与中止基準：

- 妊娠した又は妊娠を希望した場合
- 肥満の外科的治療を受けた場合
- 急性膵炎又は甲状腺髄様癌と診断された場合
- 血中肝機能検査値異常が持続し、薬剤性肝障害（DILI）が示唆される場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチド（NNC0113-0217）は、セマグルチド 1.0 mg/mL が充填された 3 mL カートリッジを組み込んだ NovoPen 4 ペン型注入器を用いて投与した。0.05 mg（50 µL）/日で皮下投与を開始し、4 週後に 0.1 mg/日まで増量した。その後、該当する目標用量 0.2 mg/日又は 0.4 mg/日に達するまで 4 週ごとに 0.1 mg ずつ漸増した。投与は大腿部、腹部又は上腕部の皮下に行い、食事に関係なくいつでも可能であったが、1 日のうちのほぼ同じ時間に行うこととした。

セマグルチドロット番号（有効期限）：FW5M342（2018 年 3 月 14 日）、FW5M342（2019 年 3 月 14 日）、GW5V078（2020 年 4 月 3 日）、HW50T78（2021 年 3 月 20 日）

投与期間：

72 週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは、3 mL カートリッジを組み込んだ NovoPen 4 ペン型注入器を用いて投与した。50 µL/日で皮下投与を開始し、4 週後に 100 µL/日まで増量した。その後、該当する目標容量 200 µL/日又は 400 µL/日に達するまで 4 週ごとに 100 µL ずつ漸増した。投与は大腿部、腹部又は上腕部の皮下に行い、食事に関係なくいつでも可能であったが、1 日のうちのほぼ同じ時間に行うこととした。

プラセボロット番号（有効期限）：FLDG005（2018 年 10 月 4 日）、FW5P762（2018 年 12 月 27 日）、FW5P762（2019 年 6 月 27 日）、HLDG004（2021 年 2 月 19 日）

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：

72 週時の肝線維化の悪化*を伴わない NASH の消失**（あり／なし）

*肝線維化の悪化は、Kleiner の線維化分類の 1 ステージ以上の悪化と定義する。

**NASH の消失は、NASH CRN の基準では「炎症細胞の軽度残存のみ（0～1）かつ風船様変性なし（0）」と定義され、2 名の独立した病理医（中央判定）による盲検下での判読に基づく。

検証的セカンダリーエンドポイント：

72 週時の NASH の悪化を伴わない肝線維化の 1 ステージ以上の改善（あり／なし）（NASH の悪化は、NASH CRN の基準に基づき、小葉内炎症又は風船様変性が 1 ステージ以上悪化した場合と定義する）

本エンドポイントは、治験実施計画書では補足的エンドポイントとして定義したが、本試験の盲検解除前に作成した統計解析計画書では検証的エンドポイントとして定義した。

補足的セカンダリーエンドポイント：

- NAS 及びその各コンポーネントのベースラインから 72 週までの変化
- 線維化ステージ〔Kleiner の線維化分類（0～4）〕のベースラインから 72 週までの変化
- Steatosis-activity-fibrosis（SAF）の活動性コンポーネントのスコア（0～4）のベースラインから 72 週までの変化
- Fibrosis 4（Fib-4）スコア及び NAFLD 線維化スコア（NFS）のベースラインから 72 週までの変化
- 肝酵素〔ALT、AST 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）〕のベースラインから 72 週までの変化
- 血清肝線維化マーカー（ELF）、サイトケラチン 18（CK-18）断片、マイクロ RNA122（miR-122）、インターロイキン 1 受容体（IL-1R）アンタゴニスト、単球走化性タンパク質 1（MCP-1）及び線維芽細胞増殖因子 21（FGF-21）のベースラインから 72 週までの変化
- 肝硬度及び肝脂肪量（FibroScan による評価）のベースラインから 72 週までの変化
- 体重、BMI 及びウエスト周囲長のベースラインから 72 週までの変化
- 72 週時にベースラインの 5%以上及び 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合
- 空腹時血糖値、HbA1c、空腹時グルカゴン及び homeostatic model assessment - insulin resistance（HOMA-IR）のベースラインから 72 週までの変化
- 収縮期及び拡張期血圧、脂質ならびに高感度 C-反応性タンパク質（hsCRP）のベースラインから 72 週までの変化
- Short form 36（SF-36）〔身体的側面及び精神的側面のサマリースコア及び下位尺度〕のベースラインから 72 週までの変化

評価基準：**安全性**

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：

治験薬投与下で発現した有害事象の件数、治験薬投与下で発現した低血糖の件数、治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定症候性低血糖の件数、治験薬投与下で発現した重大な低血糖の件数、胃腸障害の有害事象によって治験薬投与を中止した被験者数。

72 週の投与期間中及び投与期間後の抗セマグルチド抗体の産生（あり／なし）：抗セマグルチド抗体、*in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体、内因性グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）と交叉反応する抗セマグルチド抗体、*in vitro* で内因性 GLP-1 に対して中和作用を有する交叉反応性抗セマグルチド抗体。

72 週の投与期間中及び投与期間後の抗セマグルチド抗体の抗体価。

ベースラインから 72 週までの以下の項目の変化：

- 脈拍数
- 心電図
- 身体所見
- 血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球、白血球、白血球分画）
- 血液生化学的検査〔クレアチニン、eGFR、クレアチンホスホキナーゼ、尿素、（総）ビリルビン、アルカリホスファターゼ、フェリチン、ナトリウム、カリウム、（総）カルシウム、アミラーゼ、リパーゼ、カルシトニン〕

統計手法：

被験者数の設定：

すべての被験者集団（F1、F2 又は F3）における肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の達成率について、セマグルチド最高用量群とプラセボ併合群の差を検出するための検出力を 90%以上とするために必要な被験者数を算出した。被験者数の設定に用いた仮定は、主に、CENTAUR 試験（Hepatology 2018; 67:1754-1767）及び GOLDEN-505 試験（Gastroenterology 2016;150:1147-1159）の結果（プラセボの反応に関して）、ならびにリラグルチド 1.8 mg（セマグルチドと構造的に類似し、同様の作用機序を有する GLP-1 受容体作動薬）を用いた LEAN 試験（Lancet 2016;387 (10019):679-90）の結果に基づいた。

解析対象集団：

ICH E9 に従って、以下の解析対象集団を設定した。

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が含まれた。FAS の被験者は「as randomised」の評価に寄与した。

安全性解析対象集団（SAS）には、無作為割り付けされた治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれた。SAS の被験者は「as treated」の評価に寄与した。

以下の 2 つの観察期間を使用した。

- In-trial 観察期間：無作為割り付け来院日から以下のうち最も早い日までと定義した。

- 事後調査来院（試験終了時来院）
- 同意の撤回
- 被験者との最後のコンタクト（追跡不能例）
- 死亡

- On-treatment 観察期間：有害事象及び低血糖を除くすべてのエンドポイントについては、治験薬の初回投与から最終投与日後 7 日までと定義し、有害事象及び低血糖については、治験薬の初回投与から以下のいずれか早い方の日までと定義した。
  - 治験薬の最終投与後 49 日（セマグルチドの半減期の 7 倍）
  - In-trial 観察期間の終了

有効性エンドポイントの主要な統計解析は in-trial 観察期間に基づいて行った。安全性は主に on-treatment 観察期間に基づいて評価した。有害事象は in-trial 観察期間も用いて評価した。
統計解析は、3 つのプラセボ群を 1 つに併合して対比較を行った（セマグルチド 0.4 mg 対プラセボ、セマグルチド 0.2 mg 対プラセボ及びセマグルチド 0.1 mg 対プラセボ）。

統計解析計画書は本試験の盲検解除前に作成した。
治験実施計画書に規定された解析の主な変更：
1. セカンダリーエンドポイントである NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を検証的検定手順に追加し、検証的セカンダリーエンドポイントとした。
2. 検証的検定の対象集団をベースライン時に F2 又 F3 の被験者（つまり、ベースライン時に F1 の被験者以外）に限定した。

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、3 つの検証的検定で各用量のセマグルチドをプラセボと比較した。各比較で、プラセボに対するセマグルチドの優越性を検定した。ファミリーワイズの第一種の過誤確率を 2.5%（片側検定）に制御するため、6 つすべての検証的検定を、閉手順を用いて階層的に実施した。検定手順はプライマリーエンドポイントに関するセマグルチド 0.4 mg とプラセボの比較から開始した。この検定で優越性が検証された場合、検証的セカンダリーエンドポイントに関してセマグルチド 0.4 mg とプラセボの比較を実施した。高い用量から順に 2 つのエンドポイントに関する比較を繰り返し、検定手順を継続した。優越性を検証できなかった場合は、検定手順を中止し、それ以上の結論は導かないこととした。

<u>プライマリーエンドポイントの解析：</u>
プライマリーエンドポイントはベースライン時の 2 型糖尿病及び線維化ステージで調整する Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。解析は、72 週時に収集した肝生検データ（治験薬投与中止後に実施した評価を含む）に基づいて実施した。欠測値は NASH の消失が認められなかったとみなして補完した。
感度分析及び補足的解析：複数の感度分析を実施した（欠測値に関する主要解析の安定性を評価するために以下の 4 つの解析を実施した）。
1）治療アドヒアランスに基づく補完を用いた解析、2）unconditional reference 法に基づく補完を用いた解析、3）in-trial 観察期間の完了例の解析及び 4）on-treatment 観察期間の完了例の解析
すべての被験者（ベースライン時の線維化ステージを問わない）を対象に、主要解析アプローチを用いた補足的解析を実施した。

<u>検証的セカンダリーエンドポイントの解析：</u>
主要解析はプライマリーエンドポイントと同じ方法とした。72 週時の欠測値は線維化の改善が認められなかったとみなして補完した。Unconditional reference 法に基づく補完を用いた感度分析及びすべての被験者（ベースライン時の線維化ステージを問わない）を対象とする補足的解析も実施した。

<u>補足的セカンダリーエンドポイントの解析：</u>
補足的セカンダリーエンドポイントの解析は、FibroScan に基づく脂肪化及び線維化の解析を除き、FAS のすべての被験者を対象に実施した。FibroScan に基づく脂肪化及び線維化の解析は、FibroScan が利用可能な治験実施医療機関で組み入れられた被験者からなる部分集団に対して実施した。
72 週時の NASH の組織学的所見のスコアは、ベースライン時のスコアを固定効果とする順序ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。72 週時の欠測値は、組織学的パラメータに関するその他の二値エンドポイントの解析と同様に、ベースラインからの変化が認められなかったとみなして補完した。

ベースラインから 72 週までの NASH のバイオマーカー、体重関連パラメータ、糖代謝関連パラメータ、心血管リスク因子及び患者報告アウトカムの変化量は、欠測値をプラセボ群に基づいて補完し、共分散分析モデルを用いて解析した。体重関連の二値エンドポイントは、ロジスティック回帰を用いて群間比較を行った。欠測値は、体重の相対的変化率の解析で用いた補完値（多重補完）を再利用することによって補完した。

安全性エンドポイント：

安全性エンドポイントは、すべての被験者（ベースライン時の線維化ステージを問わない）について記述統計量を用いて評価した。低血糖は、無作為割り付け時の 2 型糖尿病の有無別に要約した。

被験者背景：

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

*Region Europe included 4 subjects randomised in Australia.

続き

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

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

有効性の結果：

プライマリーエンドポイント：

72 週時の肝線維化が悪化することなく NASH が消失した被験者（レスポンダー）の割合に関して、プラセボに対するセマグルチド 0.4 mg の優越性が検証された。ベースライン時に F2 又は F3 であった被験者のうちのレスポンダーの割合は、セマグルチド 0.4 mg 群で 58.9%、プラセボ群で 17.2%であった。

72 週時のレスポンダーの割合は、プラセボに比べセマグルチドのすべての用量群で高かったが、多重性を厳密に制御した条件下において、プラセボに対する優越性はセマグルチド 0.4 mg においてのみ示された。

主要解析の結果の安定性は感度分析によって支持され、いずれにおいても肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の達成率は、プラセボに比べてセマグルチドで統計的に有意に高かった。さらに、無作為割り付けされたすべての被験者（ベースライン時の線維化ステージを問わない）を対象とした解析でも主要解析と同様の結果が得られた（セマグルチド 0.4 mg 群 56.1%、プラセボ群 20.0%）。

検証的セカンダリーエンドポイント：

ベースライン時に F2 又は F3 であった被験者〔又は無作為割り付けされたすべての被験者（ベースライン時の線維化ステージを問わない）〕で 72 週時に NASH が悪化することなく肝線維化が改善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統計的に有意な差はみられなかった。NASH が悪化することなく肝線維化が 1 ステージ以上改善した被験者の割合は、セマグルチド 0.4 mg 群で 42.9%、プラセボ群で 32.8%であった。

補足的セカンダリーエンドポイント：

組織学的エンドポイント：

全般的に、プラセボ群に比べセマグルチド群で組織学的エンドポイントが改善した被験者の割合が高く、NASH が進行した被験者の割合が低い傾向が認められた（ただし、風船様変性が進行した被験者の割合はいずれの群でも低かった）。

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

NASH のバイオマーカー：
72 週時の FibroScan により評価した肝硬度の低下率は、プラセボ群に比べセマグルチド群で統計的に有意に大きく、プラセボ群に比べ各セマグルチド群で約 30%低下した。肝脂肪量の減少〔Controlled Attenuation Parameter（CAP）機能を搭載した FibroScan で評価〕はすべての投与群でみられた。その減少量は、プラセボ群に比べセマグルチド 0.2 mg 群で統計的に有意に大きかった。

肝酵素である ALT、AST、GGT は用量依存的に減少（改善）し、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で統計的に有意に減少（改善）した。
プラセボに対する群間比の推定値（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
ALT： 0.783（p 値：0.0061）| 0.724（p 値：0.0003）| 0.526（p 値：<0.0001）
AST： 0.827（p 値：0.0093）| 0.767（p 値：0.0004）| 0.624（p 値：<0.0001）
GGT：0.846（p 値：0.0325）| 0.736（p 値：0.0001）| 0.553（p 値：<0.0001）

肝機能マーカーであるアルブミン及び INR の変化率について、セマグルチド群及びプラセボ群の間で統計的に有意な差はなかった。

探索的バイオマーカー：
ELF は、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で統計的に有意に低下（改善）した。
プラセボに対する群間差の推定値（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
ELF：-0.35（p 値：0.0012）| -0.40（p 値：0.0003）| -0.57（p 値：<0.0001）

CK-18（M30 及び M65 断片）、FGF-21、IL-1RA 及び miR-122 は、プラセボ群に比べセマグルチド群で良好な結果が得られた（プラセボに対する群間比の推定値に基づく）。MCP-1 は、セマグルチド群及びプラセボ群の間で差は認められなかった（群間比の推定値に基づく）。
プラセボに対する治療間比の推定値（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
CK-18（M30）：0.702（p 値：0.0008）| 0.637（p 値：<0.0001）| 0.597（p 値：<0.0001）
CK-18（M65）：0.750（p 値：0.0017）| 0.730（p 値：0.0007）| 0.587 （p 値：<0.0001）
FGF-21： 0.981（p 値：0.8606）| 0.845（p 値：0.1335）| 0.722（p 値：0.0033）
IL-1 RA： 0.927（p 値：0.2129）| 0.859（p 値：0.0154）| 0.773（p 値：<0.0001）
miR-122： 0.692（p 値：0.0327）| 0.570（p 値：0.0012）| 0.470（p 値：<0.0001）
MCP-1： 1.019（p 値：0.6514）| 1.031（p 値：0.4600）| 0.964（p 値：0.3691）

Fib-4 スコアは、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で統計的に有意に低下した。NFS は、プラセボ群に比べセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で統計的に有意に低下した。
プラセボに対する群間比／群間差（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
Fib-4 スコアの群間比：0.88（p 値：0.0427）| 0.85（p 値：0.0131）| 0.84（p 値：0.0044）
NFS の群間差：-0.24（p 値：0.0663）| -0.47（p 値：0.0006）| -0.40（p 値：0.0027）

体重関連パラメータ：
体重、BMI 及びウエスト周囲長は用量依存的に減少し、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で統計的に有意に減少した。
プラセボに対する群間差（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：
体重（%）：-4.23（p 値：0.0004）| -8.29（p 値：<0.0001）| -11.90（p 値：<0.0001）
BMI（kg/m^2）：-1.44（p 値：0.0012）| -2.98（p 値：<0.0001）| -4.16（p 値：<0.0001）
ウエスト（cm）：-2.54（p 値：0.0423) | -5.27（p 値：<0.0001）| -9.73（p 値：<0.0001）

ベースラインから 5%以上及び 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、オッズ比に基づくと、プラセボ群に比べセマグルチド群で統計的に有意に高かった。

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

糖代謝関連パラメータ：

2 型糖尿病を合併する被験者

HbA1c は、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で統計的に有意に低下した。空腹時血糖値、空腹時グルカゴン及び HOMA-IR 値は、プラセボ群に比べセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で統計的に有意に低下した。

プラセボに対する群間差／群間比（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

HbA1c（%）： -0.61（p 値：0.0013）| -1.06（p 値：<0.0001）| -1.14（p 値：<0.0001）

空腹時血糖値（mmol/L）： -0.73（p 値：0.0775）| -2.02（p 値：<0.0001）| -1.87（p 値：<0.0001）

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

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

2 型糖尿病を合併しない被験者

HbA1c 及び空腹時血糖値は、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で統計的に有意に低下した。空腹時グルカゴン及び HOMA-IR 値は、プラセボ群に比べセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に低下した。

プラセボに対する群間差／群間比（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

HbA1c（%）： -0.48（p 値：<0.0001）| -0.56（p 値：<0.0001）| -0.49（p 値：<0.0001）

空腹時血糖値（mmol/L）： -0.53（p 値：0.0019）| -0.45（p 値：0.0118）| -0.52（p 値：0.0025）

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

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

心血管リスク因子：

血圧

拡張期及び収縮期血圧の変化量は、すべてのセマグルチド群及びプラセボ群の間で統計的に有意な差はみられなかった。

プラセボに対する群間差（セマグルチド 0.1 mg|セマグルチド 0.2 mg|セマグルチド 0.4 mg）：

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

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

脂質

高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、遊離脂肪酸、トリグリセリド及び超低比重リポタンパク質（VLDL）コレステロールの変化量について、プラセボ群とセマグルチド 0.4 mg 群の間に統計的に有意な差が認められ、それはセマグルチド 0.4 mg で好ましい結果であった。

プラセボに対する群間比（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

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

低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール： 1.054（p 値：0.2354）| 1.111（p 値：0.0191）| 1.033（p 値：0.4557）

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

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

トリグリセリド： 0.912（p 値：0.1007）| 0.934（p 値： 0.2399）| 0.750（p 値：<0.0001）

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

hsCRP

hsCRP は、プラセボ群に比べセマグルチド 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で統計的に有意に低下した。

プラセボに対する群間比（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

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

患者報告アウトカム（SF-36v2）：
身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能及び身体的側面のサマリースコアの改善がプラセボ群に比べセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意に大きかった。
プラセボに対する群間差（セマグルチド 0.1 mg | セマグルチド 0.2 mg | セマグルチド 0.4 mg）：

身体機能：	1.84（p 値：0.1232）	2.02（p 値：0.1010）	3.51（p 値：0.0034）
日常役割機能（身体）：	2.00（p 値：0.1197）	1.06（p 値：0.4245）	2.80（p 値：0.0294）
体の痛み：	2.49（p 値：0.0953）	2.22（p 値：0.1450）	5.07（p 値：0.0007）
全体的健康感：	1.62（p 値：0.1849）	0.05（p 値：0.9688）	2.29（p 値：0.0615）
活力：	2.42（p 値：0.0958）	1.39（p 値：0.3525）	4.47（p 値：0.0021）
社会生活機能：	4.11（p 値：0.0022）	1.08（p 値：0.4318）	3.16（p 値：0.0183）
日常役割機能（精神）：	1.85（p 値：0.1575）	0.42（p 値：0.7533）	0.51（p 値：0.6932）
心の健康：	1.00（p 値：0.4599）	0.87（p 値：0.5295）	1.20（p 値：0.3747）
身体的側面のサマリースコア：	2.12（p 値：0.0696）	1.56（p 値：0.1965）	4.26（p 値：0.0003）
精神的側面のサマリースコア：	2.05（p 値：0.1224）	0.45（p 値：0.7400）	1.02（p 値：0.4441）

安全性の結果：

すべての有害事象：

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で高かった。

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

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で高かった。

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

セマグルチド 0.2 mg 群の 1 例は心突然死により死亡し、治験責任医師によって治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者の割合は、他の投与群に比べセマグルチド 0.2 mg 群で高かった。

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

注目すべき安全性領域に関する有害事象：

評価した注目すべき安全性領域で、セマグルチドの新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- 胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で高かった。
  - セマグルチド 0.1 mg 群：63.8%、セマグルチド 0.2 mg 群：76.9%、セマグルチド 0.4 mg 群：67.9%、プラセボ群：45.0%
  - この違いは、セマグルチド群で悪心、下痢、嘔吐及び便秘の割合が高かったことに起因した。
  - 胃腸障害の有害事象の大部分は非重篤（624 件中 616 件）で、重症度は軽度（624 件中 491 件）であった。
  - 最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象である悪心の発現は、セマグルチドの用量に依存して増加した。セマグルチド群で悪心を発現した被験者の割合は 30.0%～42.0%であり、単位時間あたりの発現件数は 277～438 件/1000 人･年であったのに対し、プラセボ群では 11.3%、88 件/1000 人･年であった。悪心の大部分は軽度で、一過性であった。

他の注目すべき安全性領域では、各投与群の被験者数が比較的少なく、また全体として報告された有害事象の件数が少なかったため、有害事象が発現した被験者の割合の投与群間の違いは、有害事象が発現した被験者の例数のわずかな違いを反映するものであった。

- 胆嚢関連障害を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で高かった。
  - セマグルチド 0.1 mg 群：6.3%、セマグルチド 0.2 mg 群：5.1%、セマグルチド 0.4 mg 群：7.4%、プラセボ群：2.5%
  - 本事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。

- 本試験では膵炎は報告されなかった。

- 肝臓関連の事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で低かった。
  - セマグルチド 0.1 mg 群：11.3%、セマグルチド 0.2 mg 群：7.7%、セマグルチド 0.4 mg 群：8.6%、プラセボ群：13.8%

- In-trial 観察期間において、新生物関連の事象〔良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）〕を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で高かった。これらの事象は様々な原発臓器／組織部位に分布しており、同一種類の事象はわずかであった。これらの事象を個別に詳細に評価したが、安全性の懸念はなかった。
  - セマグルチド 0.1 mg 群：12.5%、セマグルチド 0.2 mg 群：14.1%、セマグルチド 0.4 mg 群：17.3%、プラセボ群：7.5%
  - 新生物関連の事象の大部分は非重篤で、軽度であった。
  - 悪性新生物はセマグルチド 0.1 mg 群（1 件）及びセマグルチド 0.2 mg 群（2 件）で報告された。

- In-trial 観察期間に報告された 4 件の有害事象がイベント判定委員会によって心血管事象と確定された。
  - 心突然死：1 件（上述）
  - 虚血性脳卒中：1 件（セマグルチド 0.4 mg 群の 1 例）
  - 一過性脳虚血発作：2 件（セマグルチド 0.2 mg 群の 1 例)

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

- 2 型糖尿病を有する被験者では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ノボ ノルディスク社の分類による）を発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で高かった。
  - セマグルチド 0.1 mg 群：6.1%、セマグルチド 0.2 mg 群：5.9%及びセマグルチド 0.4 mg 群：10.2%、プラセボ：4.0%
  - 米国糖尿病学会の分類による重大な低血糖がセマグルチド 0.1 mg 群（2 例 2 件）及びセマグルチド 0.2 mg 群（1 例 2 件）より報告された。
- 2 型糖尿病を有さない被験者では、重大な又は血糖値確定症候性低血糖（ノボ ノルディスク社の分類による）又は重大な低血糖（米国糖尿病学会の分類による）は報告されなかった。

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

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

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

- 本試験では、薬物乱用、誤用又は病原体感染の疑いに関する事象は報告されなかった。

<u>臨床検査評価</u>：
プラセボ群に比べセマグルチド群では、ベースラインから 72 週時にかけてアミラーゼ（セマグルチド 0.2 mg 群及びセマグルチド 0.4 mg 群で統計的に有意）及びリパーゼ（すべてのセマグルチド群で統計的に有意）が増加した。
- アミラーゼーセマグルチド 0.1 mg 群：7%、セマグルチド 0.2 mg群：10%、セマグルチド 0.4 mg群：8%
- リパーゼーセマグルチド 0.1 mg 群：26%、セマグルチド 0.2 mg群：32%、セマグルチド 0.4 mg群：36%

カルシトニンの平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、カルシトニンが 50 ng/L を超えた被験者はいなかった。
すべての投与群で eGFR の軽微な低下が認められた。
他の血液生化学的パラメータ又は血液学的パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<u>抗セマグルチド抗体</u>：
7 例で、セマグルチドの初回投与後少なくとも 1 回、抗セマグルチド抗体が陽性となった。
- セマグルチド 0.1 mg 群（4 例）、セマグルチド 0.2 mg群（1 例）、セマグルチド 0.4 mg群（2 例）。このうち 6 例は、内因性 GLP-1 との交叉抗体が陽性であった。*In vitro* で GLP-1 に対する中和作用を有する交叉抗体又はセマグルチドに対する中和作用を有する抗体が陽性であった被験者はいなかった。

<u>バイタルサイン、心電図及び身体所見</u>：
収縮期及び拡張期血圧の変化量について、すべてのセマグルチド群及びプラセボ群の間で統計的に有意な差はなかった。

プラセボ群に比べセマグルチド群で、72 週時にわずかな脈拍数の増加（1～2 拍／分）が認められたが、臨床的に意味のある又は統計的に有意な増加ではなかった。

無作為割り付け時に心電図の評価が「異常／臨床的に問題なし」であった被験者のうち、72 週時に正常に改善した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド群で高かった。
- セマグルチド 0.1 mg 群：42.9%、セマグルチド 0.2 mg群：44.0%、セマグルチド 0.4 mg群：47.8%、プラセボ群：20.8%

身体所見に、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

結論：
72 週時に肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比べすべてのセマグルチド群で高く、セマグルチド 0.4 mg 群で優越性が検証された。NASH の悪化を伴わない肝線維化の 1 ステージ以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比べセマグルチド 0.4 mg 群で数値的に高かったが、統計的に有意ではなかった。
全般的に、プラセボ群に比べセマグルチド群で組織学的エンドポイントが改善した被験者の割合が高く、NASH が進行した被験者の割合が低い傾向にあった。
肝酵素（ALT、AST、GGT）ならびに ELF 及び CK-18 などのバイオマーカーは、プラセボ群に比べセマグルチド群で、用量依存的かつ統計的に有意に低下した。また、セマグルチド群では FibroScan によって評価した肝硬度に統計的に有意な低下が認められた。
体重はプラセボ群に比べセマグルチド群で用量依存的かつ統計的に有意に減少した。同様に、HbA1c もプラセボ群に比べセマグルチド群で統計的に有意に低下した（2 型糖尿病合併及び非合併のいずれも）。
プラセボ群に比べセマグルチド 0.4 mg 群で、患者報告アウトカムである身体機能、体の痛み、日常役割機能（身体）、活力、社会生活機能及び身体的側面のサマリースコアについて改善が認められ、統計的に有意であった。

これらの結果から、成人の NASH 患者では、検討したセマグルチド皮下投与の用量のうち 0.4 mg が最も有効であった。
本試験において、72 週間のセマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与は安全かつ忍容性は良好で、観察された安全性及び忍容性プロファイルは、他の疾患領域におけるセマグルチドならびに GLP-1 受容体作動薬クラス全般の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（Fortaleza、ブラジル、2013 年）、必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（1996 年 6 月）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.2.2　　有害事象（全集団）に関する表

4296 試験の有害事象（全集団）に関する表を示す。

2.7.6.2.3　　有害事象（日本人集団）に関する表

4296 試験の有害事象（日本人集団）に関する表を示す。

Table of contents

Page

1: Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set.....2
2: Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set.....19
3: Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set.....22
4: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set.....24
5: Severe adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set.....30

Displays of adverse events

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

	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
胃腸障害	51	(63.8)	152	131.7	60	(76.9)	204	192.8	55	(67.9)	191	167.3	36	(45.0)	77	67.7
悪心	24	(30.0)	32	27.7	29	(37.2)	39	36.9	34	(42.0)	50	43.8	9	(11.3)	10	8.8
便秘	13	(16.3)	15	13.0	17	(21.8)	22	20.8	18	(22.2)	20	17.5	10	(12.5)	11	9.7
下痢	23	(28.8)	31	26.9	22	(28.2)	30	28.4	16	(19.8)	21	18.4	11	(13.8)	16	14.1
嘔吐	14	(17.5)	21	18.2	17	(21.8)	26	24.6	12	(14.8)	29	25.4	2	(2.5)	3	2.6
上腹部痛	5	(6.3)	5	4.3	6	(7.7)	7	6.6	8	(9.9)	10	8.8	3	(3.8)	4	3.5
腹痛	9	(11.3)	10	8.7	8	(10.3)	9	8.5	6	(7.4)	7	6.1	3	(3.8)	4	3.5
胃食道逆流性疾患	3	(3.8)	3	2.6	4	(5.1)	5	4.7	5	(6.2)	6	5.3	2	(2.5)	2	1.8
消化不良	4	(5.0)	4	3.5	9	(11.5)	11	10.4	4	(4.9)	5	4.4	5	(6.3)	7	6.2
腹部膨満	1	(1.3)	1	0.9	8	(10.3)	9	8.5	4	(4.9)	7	6.1	4	(5.0)	5	4.4
鼓腸	2	(2.5)	2	1.7	5	(6.4)	5	4.7	3	(3.7)	3	2.6	0	(0.0)	0	0.0
大腸ポリープ	1	(1.3)	1	0.9	4	(5.1)	4	3.8	3	(3.7)	3	2.6	0	(0.0)	0	0.0
腹部不快感	1	(1.3)	1	0.9	3	(3.8)	5	4.7	3	(3.7)	5	4.4	1	(1.3)	1	0.9
胃炎	1	(1.3)	1	0.9	2	(2.6)	2	1.9	2	(2.5)	2	1.8	1	(1.3)	1	0.9
憩室	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.5)	2	1.8	1	(1.3)	1	0.9
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.5)	2	1.8	0	(0.0)	0	0.0
おくび	5	(6.3)	6	5.2	6	(7.7)	6	5.7	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
バレット食道	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
異常便	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃腸ポリープ出血	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃腸障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
口内乾燥	3	(3.8)	3	2.6	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.2)	1	0.9	1	(1.3)	1	0.9
歯周病	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
歯痛	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	3	(3.8)	4	3.5
痔核	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
食中毒	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
食道ポリープ	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
食道障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
食道潰瘍	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
大腸炎	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
腸憩室	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
軟便	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
腹部癒着	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
変色便	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
慢性胃炎	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
びらん性胃炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
胃運動低下	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃排出不全	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
下腹部痛	1 (1.3)	3	2.6	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
過敏性腸症候群	1 (1.3)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
急性腹症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
巨大結腸	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
虚血性大腸炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
結腸瘻	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
口腔上顎洞瘻	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
口唇腫脹	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
歯肉痛	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
痔出血	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
十二指腸炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
出血性腸憩室	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
小腸炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
消化器痛	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
食道炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
直腸出血	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
吐き戻し	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
排便回数増加	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
排便障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
白色便	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腹腔内血腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腹壁腫瘤	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
流涎過多	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
臍ヘルニア	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
感染症および寄生虫症	44 (55.0)	78	67.6	38 (48.7)	86	81.3	31 (38.3)	59	51.7	36 (45.0)	67	58.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
上咽頭炎	11 (13.8)	15	13.0	15 (19.2)	21	19.9	10 (12.3)	11	9.6	12 (15.0)	22	19.4
尿路感染	5 (6.3)	7	6.1	2 (2.6)	2	1.9	7 (8.6)	9	7.9	0 (0.0)	0	0.0
インフルエンザ	7 (8.8)	7	6.1	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.7)	4	3.5	6 (7.5)	6	5.3
気管支炎	3 (3.8)	3	2.6	3 (3.8)	3	2.8	3 (3.7)	4	3.5	2 (2.5)	3	2.6
上気道感染	4 (5.0)	4	3.5	6 (7.7)	8	7.6	3 (3.7)	4	3.5	5 (6.3)	6	5.3
歯膿瘍	1 (1.3)	2	1.7	1 (1.3)	2	1.9	2 (2.5)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9
肺炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9
副鼻腔炎	4 (5.0)	4	3.5	7 (9.0)	8	7.6	2 (2.5)	4	3.5	1 (1.3)	1	0.9
蜂巣炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
ウイルス性下痢	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9
サルモネラ症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
胃腸炎	5 (6.3)	5	4.3	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
感染性腸炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
気管炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
憩室炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
結膜炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
足部白癬	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
帯状疱疹	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
大腸菌性膀胱炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
慢性中耳炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
膀胱炎	2 (2.5)	2	1.7	3 (3.8)	3	2.8	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
E型肝炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
ウイルス感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
ウイルス性胃腸炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
ウイルス性気道感染	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
カンジダ感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
カンジダ性亀頭炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
ワクチン接種部位感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
咽頭炎	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
下気道感染	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
外耳炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
感染性強膜炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
眼感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
気道感染	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
急性副鼻腔炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
口腔ヘルペス	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
喉頭炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
歯肉炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
耳感染	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
消化管感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
真菌感染	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
創傷感染	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
大腸感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
丹毒	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
単純ヘルペスウイルス血症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
蓄膿	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
中耳炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
虫垂炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
爪囲炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
爪真菌症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿路性敗血症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
敗血症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
梅毒	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
白癬感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚真菌感染	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
鼻炎	3 (3.8)	4	3.5	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腹部膿瘍	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
咬傷感染	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
肛門膿瘍	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腟膿瘍	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
神経系障害	23 (28.8)	39	33.8	22 (28.2)	44	41.6	25 (30.9)	36	31.5	22 (27.5)	41	36.1
頭痛	7 (8.8)	11	9.5	10 (12.8)	13	12.3	10 (12.3)	13	11.4	8 (10.0)	10	8.8

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
浮動性めまい	6 (7.5)	8	6.9	6 (7.7)	8	7.6	8 (9.9)	10	8.8	6 (7.5)	7	6.2
坐骨神経痛	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.9	2 (2.5)	2	1.8	3 (3.8)	3	2.6
てんかん	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
一過性てんかん性健忘	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
緊張性頭痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
失神	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
灼熱感	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
振戦	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	4	3.5
神経痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
体位性めまい	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
片頭痛	3 (3.8)	5	4.3	2 (2.6)	4	3.8	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
味覚減退	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
味覚不全	1 (1.3)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
意識レベルの低下	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
過眠症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
感覚鈍麻	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
顔面麻痺	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
記憶障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
傾眠	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腰髄神経根障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腰仙部神経根障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
錯感覚	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
失神寸前の状態	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
手根管症候群	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
神経圧迫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
神経根障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
神経変性障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
頭蓋内動脈瘤	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
頭部不快感	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脳症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
不全片麻痺	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
咬舌	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
嗜眠	1 (1.3)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	22 (27.5)	33	28.6	21 (26.9)	32	30.3	23 (28.4)	39	34.2	21 (26.3)	48	42.2
背部痛	7 (8.8)	10	8.7	5 (6.4)	5	4.7	10 (12.3)	10	8.8	7 (8.8)	7	6.2
関節痛	0 (0.0)	0	0.0	4 (5.1)	4	3.8	9 (11.1)	9	7.9	7 (8.8)	7	6.2
筋肉痛	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	3	2.8	3 (3.7)	3	2.6	2 (2.5)	3	2.6
筋痙縮	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.7)	3	2.6	4 (5.0)	4	3.5
筋骨格痛	3 (3.8)	4	3.5	2 (2.6)	2	1.9	2 (2.5)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9
四肢痛	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8	5 (6.3)	7	6.2
滑液包炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
関節炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
関節腫脹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格硬直	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
筋骨格不快感	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
骨痛	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
四肢不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
足変形	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
椎間板突出	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	3	2.6
変形性関節症	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
ミオパチー	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
黄色靭帯肥厚	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
外骨腫	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
滑液嚢腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
関節周囲炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格系胸痛	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋肉内血腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋力低下	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
骨端症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脊椎すべり症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脊椎炎	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脊椎滑液嚢腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
仙腸骨炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
側腹部痛	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
弾発指	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
椎間関節症候群	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
椎間孔狭窄	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
椎間板線維輪断裂	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
椎間板変性症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
背部障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
変形性脊椎症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
腱炎	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
代謝および栄養障害	22 (27.5)	26	22.5	26 (33.3)	30	28.4	23 (28.4)	34	29.8	23 (28.8)	26	22.9
食欲減退	16 (20.0)	18	15.6	18 (23.1)	18	17.0	18 (22.2)	22	19.3	4 (5.0)	4	3.5
高血糖	2 (2.5)	2	1.7	3 (3.8)	4	3.8	3 (3.7)	6	5.3	7 (8.8)	8	7.0
ビタミンＤ欠乏	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
ビタミン欠乏症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
食欲障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
脱水	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
低カリウム血症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
低血糖	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
２型糖尿病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高カリウム血症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高カルシウム血症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
高コレステロール血症	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高脂血症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
細胞死	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
脂質異常症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
食欲亢進	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
体液貯留	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
糖尿病	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	4 (5.0)	5	4.4
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (30.0)	34	29.5	26 (33.3)	38	35.9	22 (27.2)	32	28.0	22 (27.5)	39	34.3
疲労	7 (8.8)	7	6.1	8 (10.3)	8	7.6	7 (8.6)	8	7.0	7 (8.8)	7	6.2
注射部位内出血	1 (1.3)	1	0.9	5 (6.4)	10	9.5	3 (3.7)	4	3.5	2 (2.5)	2	1.8
空腹	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
無力症	2 (2.5)	3	2.6	2 (2.6)	2	1.9	2 (2.5)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
疼痛	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	2 (2.5)	2	1.8	2 (2.5)	2	1.8
インフルエンザ様疾患	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	3 (3.8)	3	2.6
倦怠感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
穿刺部位疼痛	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
早期満腹	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
注射部位血腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
注射部位反応	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
注射部位疼痛	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
潰瘍	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
肉芽腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
発熱	1 (1.3)	1	0.9	4 (5.1)	4	3.8	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
非心臓性胸痛	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
末梢腫脹	2 (2.5)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
悪寒	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
温度変化不耐症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
顔面腫脹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
顔面浮腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胸痛	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
胸部不快感	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
口渇	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腫瘤	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
体温変動感	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
注射部位紅斑	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
注射部位出血	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
注射部位熱感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
突然死	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
不明確な障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
末梢性浮腫	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
薬物不耐性	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
冷感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	3	2.6
傷害、中毒および処置合併症	23 (28.8)	31	26.9	10 (12.8)	14	13.2	14 (17.3)	16	14.0	10 (12.5)	17	15.0
投薬過誤	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.7)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9
処置による疼痛	6 (7.5)	7	6.1	2 (2.6)	2	1.9	2 (2.5)	2	1.8	2 (2.5)	2	1.8

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
過量投与	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
手骨折	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
処置後血腫	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
処置後出血	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
上腕骨骨折	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
足骨折	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
転倒	2 (2.5)	3	2.6	2 (2.6)	3	2.8	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	2	1.8
軟骨損傷	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
肉離れ	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
皮膚創傷	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
脛骨骨折	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
ストレス骨折	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
関節損傷	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋断裂	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
骨挫傷	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
挫傷	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	3	2.6
四肢損傷	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
歯牙破折	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
処置後炎症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
処置後合併症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
処置後挫傷	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
上顆炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
節足動物咬傷	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
創傷	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
凍瘡	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
頭部損傷	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
熱射病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
熱中症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
白内障手術合併症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚裂傷	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肋骨骨折	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腱損傷	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
靱帯捻挫	3 (3.8)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
臨床検査	18 (22.5)	37	32.1	23 (29.5)	34	32.1	13 (16.0)	24	21.0	20 (25.0)	30	26.4
血中ビリルビン増加	3 (3.8)	5	4.3	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.7)	5	4.4	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
体重減少	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
アミラーゼ増加	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	5	4.4	0 (0.0)	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
リパーゼ増加	4 (5.0)	5	4.3	7 (9.0)	8	7.6	1 (1.2)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
肝酵素上昇	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	3 (3.8)	4	3.5
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
血中グルカゴン減少	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	3	2.6
便潜血陽性	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (3.8)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
ビタミンＢ１２減少	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
リンパ球数増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃内ｐＨ低下	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
血圧上昇	3 (3.8)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血圧低下	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血清フェリチン減少	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中カリウム増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
血中カルシトニン増加	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.8)	4	3.5	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
好酸球数増加	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
好中球数減少	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
国際標準比増加	2 (2.5)	2	1.7	3 (3.8)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
糸球体濾過率減少	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
心拍数増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
末期肝疾患モデルスコア増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	10 (12.5)	13	11.3	17 (21.8)	21	19.9	10 (12.3)	14	12.3	6 (7.5)	9	7.9
そう痒症	2 (2.5)	3	2.6	2 (2.6)	2	1.9	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
脱毛症	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	3 (3.7)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9
発疹	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.8)	3	2.8	2 (2.5)	2	1.8	3 (3.8)	5	4.4
そう痒性皮疹	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
異汗性湿疹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
汗疹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
皮膚病変	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
毛質異常	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
乾癬	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
光線角化症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
湿疹	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
酒さ	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
接触皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
多汗症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
爪の障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
日光皮膚炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚萎縮	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚乾燥	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
稗粒腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腕橈骨筋そう痒症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
嵌入爪	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
蕁麻疹	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
精神障害	5 (6.3)	8	6.9	5 (6.4)	5	4.7	8 (9.9)	11	9.6	8 (10.0)	13	11.4
不眠症	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	4 (4.9)	5	4.4	5 (6.3)	5	4.4
うつ病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	3 (3.8)	3	2.6
パニック発作	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
錯乱状態	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
睡眠障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	3	2.6
不安	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
抑うつ気分	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
感情障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
幻覚	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
自殺念慮	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
摂食障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
双極２型障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
双極性障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
大うつ病	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
落ち着きのなさ	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
眼障害	2 (2.5)	2	1.7	6 (7.7)	7	6.6	7 (8.6)	7	6.1	4 (5.0)	6	5.3
霧視	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
眼の炎症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
強膜炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
ドライアイ	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
開放隅角緑内障	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
核性白内障	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
角膜炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
眼部不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
視力障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
硝子体浮遊物	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
白内障	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
緑内障	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (17.5)	21	18.2	8 (10.3)	9	8.5	7 (8.6)	7	6.1	15 (18.8)	20	17.6
口腔咽頭痛	3 (3.8)	3	2.6	2 (2.6)	2	1.9	3 (3.7)	3	2.6	3 (3.8)	3	2.6
しゃっくり	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
呼吸障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	4 (5.0)	5	4.4
湿性咳嗽	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
カタル	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
過換気	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
咳嗽	3 (3.8)	4	3.5	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	4	3.5
急性呼吸不全	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胸水	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
呼吸困難	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
呼吸抑制	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
失声症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
上気道の炎症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
上気道咳症候群	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
低酸素症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肺腫瘤	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
発声障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
鼻出血	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
鼻閉	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
無気肺	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
労作性呼吸困難	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
喘息	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
心臓障害	3 (3.8)	5	4.3	2 (2.6)	3	2.8	6 (7.4)	6	5.3	2 (2.5)	5	4.4
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
心炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
心房粗動	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
洞性頻脈	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
不安定狭心症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
冠動脈瘤	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
徐脈	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
上室性期外収縮	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
上室性頻脈	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
心室性期外収縮	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
心室性頻脈	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
心房頻脈	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
動悸	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
非感染性心内膜炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
頻脈	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
慢性心不全	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎および尿路障害	7 (8.8)	7	6.1	6 (7.7)	8	7.6	6 (7.4)	6	5.3	12 (15.0)	13	11.4
頻尿	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9
腎機能障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
腎結石症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
腎盂腎杯拡張症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
排尿困難	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
間質性膀胱炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
急性腎障害	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
血尿	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腎仙痛	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎尿細管壊死	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎嚢胞	3 (3.8)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎不全	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
着色尿	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿臭異常	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
尿路結石	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
白血球尿	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
慢性腎臓病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
膀胱機能障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
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)	6	5.2	5 (6.4)	5	4.7	6 (7.4)	6	5.3	2 (2.5)	2	1.8
アクロコルドン	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
脂肪腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
乳管内乳頭腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
副腎腺腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
メラノサイト性母斑	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃腺腫	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脂漏性角化症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
真珠腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
大腸腺腫	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
乳癌	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
平滑筋腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
良性神経鞘腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肛門性器疣贅	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肝胆道系障害	2 (2.5)	3	2.6	5 (6.4)	9	8.5	5 (6.2)	6	5.3	2 (2.5)	3	2.6
肝嚢胞	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
高ビリルビン血症	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	2	1.8	1 (1.3)	2	1.8
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
胆嚢炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
慢性胆嚢炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
肝腫大	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
急性肝炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
急性胆管炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
原発性胆汁性胆管炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
胆石症	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
門脈拡張	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血管障害	9 (11.3)	10	8.7	7 (9.0)	8	7.6	5 (6.2)	6	5.3	7 (8.8)	7	6.2
高血圧	3 (3.8)	3	2.6	3 (3.8)	3	2.8	3 (3.7)	3	2.6	4 (5.0)	4	3.5
低血圧	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.7)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9
リンパ漏	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
起立性低血圧	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
血腫	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高血圧クリーゼ	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
静脈瘤	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
大動脈硬化症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
大動脈瘤	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
外科および内科処置	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
爪手術	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
抜歯	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
膝手術	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
歯科インプラント埋込み	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
歯内療法	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
痔核手術	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
静脈腔内アブレーション	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
耳および迷路障害	5 (6.3)	5	4.3	2 (2.6)	3	2.8	2 (2.5)	2	1.8	4 (5.0)	4	3.5
耳茸	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
耳鳴	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
回転性めまい	3 (3.8)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	3	2.6
鼓膜穿孔	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
混合性難聴	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
耳垢栓塞	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
伝音難聴	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
頭位性回転性めまい	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血液およびリンパ系障害	4 (5.0)	4	3.5	3 (3.8)	5	4.7	1 (1.2)	1	0.9	5 (6.3)	6	5.3
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
血小板減少症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
好塩基球増加症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
好酸球増加症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
白血球増加症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
貧血	2 (2.5)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
脾腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
生殖系および乳房障害	5 (6.3)	5	4.3	4 (5.1)	5	4.7	1 (1.2)	2	1.8	6 (7.5)	9	7.9
月経困難症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	2	1.8	2 (2.5)	5	4.4

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
機能不全性子宮出血	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血性乳頭滲出液	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
月経障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
子宮ポリープ	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
子宮出血	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
乳房腫瘤	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
閉経期症状	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
勃起不全	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
卵巣嚢胞	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
良性前立腺肥大症	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
高ＩｇＥ症候群	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
内分泌障害	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
バセドウ病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
副腎腫瘤	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
免疫系障害	4 (5.0)	4	3.5	3 (3.8)	3	2.8	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
サルコイドーシス	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
季節性アレルギー	2 (2.5)	2	1.7	3 (3.8)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
薬物過敏症	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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	12	(15.0)	18	15.6	15	(19.2)	24	22.7	12	(14.8)	17	14.9	8	(10.0)	8	7.0
胃腸障害	2	(2.5)	2	1.7	2	(2.6)	2	1.9	4	(4.9)	4	3.5	0	(0.0)	0	0.0
悪心	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃腸ポリープ出血	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
大腸炎	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
腹部癒着	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
巨大結腸	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
虚血性大腸炎	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
出血性腸憩室	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
便秘	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	3	(3.7)	3	2.6	1	(1.3)	1	0.9
関節痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
筋骨格痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
足変形	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
背部痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
変形性関節症	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	(2.5)	3	2.6	2	(2.6)	4	3.8	2	(2.5)	2	1.8	1	(1.3)	1	0.9
肺炎	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
蜂巣炎	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
Ｅ型肝炎	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
胃腸炎	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
憩室炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
大腸菌性膀胱炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
敗血症	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
肛門膿瘍	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
膀胱炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
肝胆道系障害	1	(1.3)	2	1.7	1	(1.3)	2	1.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
胆嚢炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
急性胆管炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胆石症	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
処置後血腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
節足動物咬傷	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
心臓障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
不安定狭心症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
心室性頻脈	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
神経系障害	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	4	3.8	1 (1.2)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
てんかん	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
一過性てんかん性健忘	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腰仙部神経根障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
内分泌障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
バセドウ病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
免疫系障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
サルコイドーシス	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0	0.0	4 (5.1)	4	3.8	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
真珠腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
良性神経鞘腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
突然死	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
眼障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
白内障	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
貧血	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
急性呼吸不全	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胸水	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
無気肺	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎および尿路障害	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
急性腎障害	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿路結石	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
生殖系および乳房障害	3 (3.8)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
機能不全性子宮出血	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
子宮ポリープ	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
卵巣嚢胞	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
精神障害	2 (2.5)	4	3.5	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
自殺念慮	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
双極性障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
大うつ病	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
代謝および栄養障害	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
高血糖	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
低血糖	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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	3	(3.8)	3	2.6	10	(12.8)	23	21.7	4	(4.9)	6	5.3	4	(5.0)	4	3.5
胃腸障害	1	(1.3)	1	0.9	6	(7.7)	15	14.2	2	(2.5)	2	1.8	0	(0.0)	0	0.0
悪心	1	(1.3)	1	0.9	2	(2.6)	2	1.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃腸ポリープ出血	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
おくび	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
下痢	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.6)	2	1.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
鼓腸	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
消化不良	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.6)	2	1.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
腹部膨満	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.6)	2	1.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
嘔吐	0	(0.0)	0	0.0	4	(5.1)	4	3.8	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
眼障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
霧視	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	2	1.8	0	(0.0)	0	0.0
関節痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
筋肉痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
精神障害	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
錯乱状態	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
双極性障害	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
薬物不耐性	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.6)	2	1.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
急性肝炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
急性胆管炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
神経系障害	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
頭痛	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
片頭痛	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
食欲減退	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
臨床検査	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
リパーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃内ｐＨ低下	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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	48	(60.0)	165	143.0	57	(73.1)	248	234.4	58	(71.6)	237	207.6	39	(48.8)	89	78.3
胃腸障害	36	(45.0)	93	80.6	48	(61.5)	150	141.8	44	(54.3)	137	120.0	23	(28.8)	41	36.1
悪心	21	(26.3)	29	25.1	28	(35.9)	36	34.0	31	(38.3)	46	40.3	9	(11.3)	10	8.8
下痢	12	(15.0)	15	13.0	18	(23.1)	26	24.6	13	(16.0)	16	14.0	6	(7.5)	8	7.0
便秘	10	(12.5)	12	10.4	14	(17.9)	19	18.0	10	(12.3)	10	8.8	4	(5.0)	5	4.4
嘔吐	10	(12.5)	15	13.0	13	(16.7)	20	18.9	10	(12.3)	23	20.1	1	(1.3)	1	0.9
上腹部痛	1	(1.3)	1	0.9	3	(3.8)	3	2.8	7	(8.6)	8	7.0	1	(1.3)	2	1.8
腹痛	3	(3.8)	3	2.6	7	(9.0)	8	7.6	5	(6.2)	5	4.4	0	(0.0)	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	(2.5)	2	1.7	4	(5.1)	4	3.8	3	(3.7)	3	2.6	1	(1.3)	1	0.9
消化不良	1	(1.3)	1	0.9	6	(7.7)	7	6.6	3	(3.7)	4	3.5	3	(3.8)	3	2.6
腹部膨満	1	(1.3)	1	0.9	5	(6.4)	6	5.7	3	(3.7)	5	4.4	4	(5.0)	5	4.4
鼓腸	2	(2.5)	2	1.7	5	(6.4)	5	4.7	2	(2.5)	2	1.8	0	(0.0)	0	0.0
おくび	3	(3.8)	4	3.5	5	(6.4)	5	4.7	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
バレット食道	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
異常便	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.2)	1	0.9	1	(1.3)	1	0.9
胃腸障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
口内乾燥	2	(2.5)	2	1.7	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	1	(1.3)	1	0.9
食道ポリープ	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
食道障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
食道潰瘍	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
軟便	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
腹部不快感	1	(1.3)	1	0.9	2	(2.6)	3	2.8	1	(1.2)	3	2.6	1	(1.3)	1	0.9
変色便	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃運動低下	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
胃排出不全	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
下腹部痛	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
十二指腸炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
消化器痛	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
大腸炎	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
直腸出血	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
吐き戻し	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
排便回数増加	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.6)	2	1.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
腹腔内血腫	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
慢性胃炎	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
代謝および栄養障害	14	(17.5)	16	13.9	18	(23.1)	19	18.0	20	(24.7)	25	21.9	5	(6.3)	5	4.4
食欲減退	13	(16.3)	15	13.0	16	(20.5)	16	15.1	18	(22.2)	22	19.3	3	(3.8)	3	2.6
食欲障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
脱水	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
低血糖	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
高カルシウム血症	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
高血糖	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
食欲亢進	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
糖尿病	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(15.0)	14	12.1	15	(19.2)	22	20.8	8	(9.9)	11	9.6	8	(10.0)	9	7.9
注射部位内出血	1	(1.3)	1	0.9	5	(6.4)	10	9.5	3	(3.7)	4	3.5	2	(2.5)	2	1.8
疲労	4	(5.0)	4	3.5	5	(6.4)	5	4.7	2	(2.5)	2	1.8	2	(2.5)	2	1.8
倦怠感	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
早期満腹	2	(2.5)	2	1.7	2	(2.6)	2	1.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
注射部位そう痒感	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
注射部位疼痛	1	(1.3)	1	0.9	1	(1.3)	2	1.9	1	(1.2)	1	0.9	1	(1.3)	1	0.9
無力症	1	(1.3)	2	1.7	2	(2.6)	2	1.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
悪寒	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
顔面浮腫	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
口渇	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
注射部位出血	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
注射部位熱感	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
末梢性浮腫	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
薬物不耐性	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
神経系障害	11 (13.8)	16	13.9	11 (14.1)	22	20.8	8 (9.9)	11	9.6	9 (11.3)	11	9.7
頭痛	3 (3.8)	4	3.5	5 (6.4)	5	4.7	3 (3.7)	3	2.6	2 (2.5)	3	2.6
浮動性めまい	4 (5.0)	5	4.3	5 (6.4)	7	6.6	3 (3.7)	4	3.5	4 (5.0)	4	3.5
坐骨神経痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
片頭痛	2 (2.5)	3	2.6	1 (1.3)	3	2.8	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
味覚減退	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
味覚不全	1 (1.3)	2	1.7	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
感覚鈍麻	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
傾眠	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
失神	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
失神寸前の状態	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
嗜眠	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.8)	3	2.6	2 (2.6)	2	1.9	6 (7.4)	10	8.8	0 (0.0)	0	0.0
筋肉痛	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
滑液包炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
関節痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
筋痙縮	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
骨痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
四肢痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
四肢不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
背部痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
滑液嚢腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋力低下	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脊椎炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
臨床検査	9 (11.3)	14	12.1	13 (16.7)	17	16.1	6 (7.4)	15	13.1	8 (10.0)	10	8.8
体重減少	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	3	2.6	1 (1.3)	1	0.9
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	5	4.4	0 (0.0)	0	0.0
リパーゼ増加	2 (2.5)	3	2.6	4 (5.1)	4	3.8	1 (1.2)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
血中グルカゴン減少	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃内ｐＨ低下	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
肝酵素上昇	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
血圧低下	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血中副甲状腺ホルモン増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
好酸球数増加	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
国際標準比増加	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
心拍数増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
精神障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	5 (6.2)	5	4.4	0 (0.0)	0	0.0
不眠症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
錯乱状態	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
睡眠障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
不安	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
自殺念慮	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	2	1.7	3 (3.8)	5	4.7	5 (6.2)	7	6.1	1 (1.3)	1	0.9
脱毛症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
そう痒症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
発疹	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.6)	2	1.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
毛質異常	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
湿疹	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
日光皮膚炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚乾燥	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
眼障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
霧視	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.8)	3	2.8	3 (3.7)	4	3.5	4 (5.0)	4	3.5
投薬過誤	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	3 (3.7)	3	2.6	0 (0.0)	0	0.0
過量投与	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
挫傷	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8
処置による疼痛	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
靱帯捻挫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
肝胆道系障害	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	2	1.9	2 (2.5)	3	2.6	2 (2.5)	2	1.8
高ビリルビン血症	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9
慢性胆嚢炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
急性胆管炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
胆石症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血管障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	1 (1.3)	1	0.9
低血圧	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (2.5)	2	1.8	0 (0.0)	0	0.0
血腫	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
高血圧	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
しゃっくり	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
咳嗽	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
発声障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
心臓障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
心炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
動悸	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
腎および尿路障害	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	2 (2.5)	2	1.8
腎機能障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
急性腎障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血尿	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
腎不全	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿路結石	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
内分泌障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
バセドウ病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	1	0.9	2 (2.6)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
胃腸炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
耳および迷路障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
回転性めまい	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
勃起不全	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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	12	(15.0)	27	23.4	9	(11.5)	20	18.9	10	(12.3)	11	9.6	8	(10.0)	9	7.9
胃腸障害	5	(6.3)	8	6.9	5	(6.4)	9	8.5	4	(4.9)	4	3.5	2	(2.5)	2	1.8
悪心	2	(2.5)	2	1.7	2	(2.6)	2	1.9	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
胃腸ポリープ出血	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
上腹部痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
腹部癒着	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
おくび	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
下腹部痛	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
下痢	1	(1.3)	2	1.7	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
巨大結腸	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
虚血性大腸炎	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
鼓腸	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
消化不良	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
大腸炎	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
腹痛	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.5)	2	1.8
便秘	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
嘔吐	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	2	(2.5)	2	1.8	1	(1.3)	1	0.9
処置による疼痛	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
処置後血腫	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	2	1.8	1	(1.3)	1	0.9
関節痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
筋肉痛	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
背部痛	1	(1.3)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.3)	1	0.9
心臓障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0
不安定狭心症	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(1.2)	1	0.9	0	(0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
神経系障害	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.2)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9
てんかん	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
失神寸前の状態	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
頭痛	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
浮動性めまい	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
臨床検査	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
体重減少	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.2)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
突然死	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
疲労	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
非心臓性胸痛	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
感染症および寄生虫症	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
Ｅ型肝炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
胃腸炎	2 (2.5)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
肝胆道系障害	1 (1.3)	2	1.7	1 (1.3)	2	1.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
急性胆管炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胆石症	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胆嚢炎	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
貧血	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
脾腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
急性呼吸不全	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
無気肺	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎および尿路障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9
急性腎障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿路結石	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
卵巣嚢胞	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
精神障害	2 (2.5)	4	3.5	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
自殺念慮	1 (1.3)	2	1.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
双極性障害	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
大うつ病	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
代謝および栄養障害	2 (2.5)	2	1.7	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
食欲減退	1 (1.3)	1	0.9	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
低血糖	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.3)	1	0.9	3 (3.8)	3	2.8	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
乳癌	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
良性神経鞘腫	0 (0.0)	0	0.0	1 (1.3)	1	0.9	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

Table of contents

Page

1: Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set 2

2: Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set 7

3: Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set 8

4: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set 9

Displays of adverse events

1: Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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	10			9			12			10		
Observation time (years)	15.0			11.1			16.1			15.0		
Events	10 (100)	52	346.9	9 (100)	29	261.9	12 (100)	65	403.1	10 (100)	55	366.6
胃腸障害	6 (60.0)	13	86.7	4 (44.4)	7	63.2	10 (83.3)	23	142.7	6 (60.0)	11	73.3
悪心	0 (0.0)	0	0.0	3 (33.3)	3	27.1	6 (50.0)	6	37.2	2 (20.0)	2	13.3
便秘	1 (10.0)	1	6.7	2 (22.2)	2	18.1	3 (25.0)	3	18.6	1 (10.0)	1	6.7
大腸ポリープ	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	2 (16.7)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
嘔吐	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	4	24.8	0 (0.0)	0	0.0
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
下痢	5 (50.0)	6	40.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	2 (20.0)	3	20.0
憩室	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
歯周病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
痔核	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
上腹部痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	2	13.3
食道ポリープ	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
おくび	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃炎	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
急性腹症	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
消化不良	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
腹痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腹部膨満	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
慢性胃炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
感染症および寄生虫症	8 (80.0)	14	93.4	5 (55.6)	8	72.2	6 (50.0)	8	49.6	7 (70.0)	20	133.3
上咽頭炎	5 (50.0)	8	53.4	3 (33.3)	4	36.1	5 (41.7)	6	37.2	5 (50.0)	13	86.7
感染性腸炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
帯状疱疹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
インフルエンザ	2 (20.0)	2	13.3	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (20.0)	2	13.3
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃腸炎	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
咽頭炎	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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
気管支炎	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
蓄膿	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
虫垂炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
爪囲炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
白癬感染	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
膀胱炎	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
神経系障害	3 (30.0)	3	20.0	0 (0.0)	0	0.0	4 (33.3)	7	43.4	1 (10.0)	2	13.3
頭痛	2 (20.0)	2	13.3	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	5	31.0	0 (0.0)	0	0.0
緊張性頭痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
味覚減退	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
頭蓋内動脈瘤	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
浮動性めまい	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	2	13.3
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	3	20.0	3 (33.3)	5	45.1	3 (25.0)	3	18.6	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
異汗性湿疹	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
脱毛症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
そう痒症	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
湿疹	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	2	18.1	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
接触皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
発疹	1 (10.0)	1	6.7	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
蕁麻疹	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)	5	33.4	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	2	12.4	2 (20.0)	2	13.3
穿刺部位疼痛	2 (20.0)	2	13.3	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
疼痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
胸痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
倦怠感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
注射部位出血	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
発熱	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
末梢性浮腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	2 (16.7)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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
肝嚢胞	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
胆石症	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
眼障害	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	2	12.4	1 (10.0)	1	6.7
霧視	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
硝子体浮遊物	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	2	13.3	1 (11.1)	2	18.1	2 (16.7)	3	18.6	4 (40.0)	7	46.7
四肢不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
椎間板突出	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
背部痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
関節周囲炎	1 (10.0)	1	6.7	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
関節痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
筋肉痛	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
四肢痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (20.0)	2	13.3
弾発指	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
椎間関節症候群	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	2	12.4	2 (20.0)	3	20.0
肉離れ	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
皮膚創傷	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
処置による疼痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
創傷	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
投薬過誤	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
熱中症	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腎および尿路障害	2 (20.0)	2	13.3	1 (11.1)	1	9.0	2 (16.7)	2	12.4	2 (20.0)	2	13.3
腎機能障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
腎盂腎杯拡張症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
腎結石症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
腎嚢胞	2 (20.0)	2	13.3	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿路結石	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	3	18.6	1 (10.0)	1	6.7
食欲減退	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
低カリウム血症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
糖尿病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
血管障害	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
高血圧	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	2	13.3	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	2 (20.0)	3	20.0
口腔咽頭痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
上気道の炎症	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
喘息	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
生殖系および乳房障害	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
月経困難症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
子宮ポリープ	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
精神障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
睡眠障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
内分泌障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
バセドウ病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
免疫系障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
サルコイドーシス	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
臨床検査	1 (10.0)	1	6.7	2 (22.2)	3	27.1	1 (8.3)	1	6.2	2 (20.0)	2	13.3
便潜血陽性	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
リパーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	2 (22.2)	2	18.1	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿中蛋白陽性	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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
貧血	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
耳および迷路障害	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
頭位性回転性めまい	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
心臓障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
動悸	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (10.0)	1	6.7	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
胃腺腫	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

2: Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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	10				9				12				10			
Observation time (years)	15.0				11.1				16.1				15.0			
Events	1	(10.0)	1	6.7	1	(11.1)	1	9.0	3	(25.0)	3	18.6	1	(10.0)	1	6.7
胃腸障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(8.3)	1	6.2	0	(0.0)	0	0.0
悪心	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(8.3)	1	6.2	0	(0.0)	0	0.0
内分泌障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(8.3)	1	6.2	0	(0.0)	0	0.0
バセドウ病	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(8.3)	1	6.2	0	(0.0)	0	0.0
免疫系障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(8.3)	1	6.2	0	(0.0)	0	0.0
サルコイドーシス	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(8.3)	1	6.2	0	(0.0)	0	0.0
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(10.0)	1	6.7
尿路結石	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	1	(10.0)	1	6.7
生殖系および乳房障害	1	(10.0)	1	6.7	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
子宮ポリープ	1	(10.0)	1	6.7	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	0.0	1	(11.1)	1	9.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0
子宮内膜腺癌	0	(0.0)	0	0.0	1	(11.1)	1	9.0	0	(0.0)	0	0.0	0	(0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

3: Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subjects - safety analysis set

	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	10			9			12			10		
Observation time (years)	15.0			11.1			16.1			15.0		
Events	0	(0.0)	0 0.0	2	(22.2)	3 27.1	1	(8.3)	1 6.2	0	(0.0)	0 0.0
胃腸障害	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0	1	(8.3)	1 6.2	0	(0.0)	0 0.0
悪心	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0	1	(8.3)	1 6.2	0	(0.0)	0 0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0 0.0	1	(11.1)	1 9.0	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0
子宮内膜腺癌	0	(0.0)	0 0.0	1	(11.1)	1 9.0	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0
臨床検査	0	(0.0)	0 0.0	1	(11.1)	2 18.1	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0 0.0	1	(11.1)	1 9.0	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0
リパーゼ増加	0	(0.0)	0 0.0	1	(11.1)	1 9.0	0	(0.0)	0 0.0	0	(0.0)	0 0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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	10			9			12			10		
Observation time (years)	15.0			11.1			16.1			15.0		
Events	3 (30.0)	7	46.7	4 (44.4)	12	108.4	10 (83.3)	28	173.7	6 (60.0)	14	93.3
胃腸障害	2 (20.0)	4	26.7	4 (44.4)	5	45.1	9 (75.0)	17	105.4	5 (50.0)	10	66.7
悪心	0 (0.0)	0	0.0	3 (33.3)	3	27.1	6 (50.0)	6	37.2	2 (20.0)	2	13.3
便秘	1 (10.0)	1	6.7	2 (22.2)	2	18.1	2 (16.7)	2	12.4	1 (10.0)	1	6.7
嘔吐	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	4	24.8	0 (0.0)	0	0.0
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
下痢	2 (20.0)	2	13.3	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	2 (20.0)	3	20.0
上腹部痛	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	2	13.3
食道ポリープ	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
消化不良	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
腹痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
腹部膨満	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
神経系障害	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	2 (16.7)	2	12.4	1 (10.0)	1	6.7
頭痛	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
味覚減退	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
浮動性めまい	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	2	18.1	2 (16.7)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
脱毛症	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
湿疹	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	2	18.1	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
眼障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
霧視	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
四肢不快感	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

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

	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
腎および尿路障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	1 (10.0)	1	6.7
腎機能障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
尿路結石	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
精神障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
睡眠障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
食欲減退	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	2	12.4	0 (0.0)	0	0.0
内分泌障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
バセドウ病	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (8.3)	1	6.2	0 (0.0)	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
注射部位出血	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
末梢性浮腫	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
血管障害	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
高血圧	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	1 (10.0)	1	6.7
心臓障害	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
動悸	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
臨床検査	1 (10.0)	1	6.7	2 (22.2)	3	27.1	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	1 (11.1)	1	9.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
リパーゼ増加	0 (0.0)	0	0.0	2 (22.2)	2	18.1	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0
尿中蛋白陽性	1 (10.0)	1	6.7	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0

MedDRA version 22.1. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 0.4 mg/d arm. 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.

2.7.6.3 NN9931-4492

2.7.6.3.1 臨床試験概要

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

製剤名：
セマグルチド皮下注射液 3.0 mg/mL（PDS290）

有効成分名：
セマグルチド（NNC0113-0217）

Trial ID：NN9931-4492

clinicaltrials.gov identifier: NCT03987451 Paediatric status: EMEA-001441-PIP05-20	UTN：U1111-1224-4062 IND number – 128216 EudraCT number：2018-004484-31

治験の標題：
代償性肝硬変を有する非アルコール性脂肪肝炎患者を対象としたセマグルチド週 1 回皮下投与のプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討

治験実施施設：
本試験は以下の 5 ヵ国で実施された。

- 米国：スクリーニング 24 施設／無作為割り付け 19 施設
- 英国：スクリーニング 4 施設／無作為割り付け 3 施設
- ドイツ：スクリーニング 3 施設／無作為割り付け 2 施設
- フランス：スクリーニング 5 施設／無作為割り付け 3 施設
- スペイン：スクリーニング 2 施設／無作為割り付け 2 施設

公表文献（引用文献）：
本治験総括報告書概要作成時点で公表文献はない。

治験期間： 試験開始日：2019 年 6 月 18 日 主要評価項目完了日：2021 年 4 月 22 日 試験完了／中止日：2021 年 6 月 10 日	**開発のフェーズ**： 第 2 相

DATA CUT-OFF DATES：
記載する結果は、2021 年 6 月 21 日時点で臨床データベースに含まれているデータを反映している。
データベースロックを 2021 年 6 月 21 日に実施し、その後、無作為割り付けコードを盲検解除した。

報告書作成日：
2021 年 10 月 15 日

科学的背景及び治験実施の根拠：
本第 2 相試験は、セマグルチド皮下投与の開発プログラムの一環として、代償性肝硬変を有する非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象としてセマグルチド週 1 回皮下投与の有効性及び安全性についてプラセボと比較検討するために実施した。試験に関連する何らかの手順を実施する前にすべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、同意を取得した。各国の法的要件に従って、被験者には治験依頼者の保険を適用した。

目的、エンドポイント、Estimand 及び統計手法：

目的及びエンドポイント：
本試験の主要目的及び副次的目的を、これらの目的を検討するために定義されたエンドポイントとともに表 1 に示す。本概要に記載していない探索的目的及びエンドポイントは治験実施計画書に規定した。

表 1　　目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント		
	エンドポイント名	期間	単位
主要目的	プライマリーエンドポイント		
線維化ステージ 4（F4）の代償性肝硬変を有する NASH 患者を対象として肝線維化に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。	48 週での NASH の悪化を伴わない肝線維化の 1 ステージ以上改善（あり／なし）（NASH の悪化は、NASH Clinical Research Network（CRN）の基準に基づき、小葉内炎症、風船様変性又は脂肪化のいずれかが、1 ステージ以上悪化した場合と定義する）	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	あり／なし
副次的目的	補足的セカンダリーエンドポイント		
F4 の代償性肝硬変を有する NASH 患者を対象として NASH に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。	磁気共鳴画像によるプロトン密度脂肪画分測定法（MRI-PDFF）による肝脂肪量（%）のベースライン（0 週）から 48 週までの相対変化率	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	ベースラインに対する比
	磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）による肝硬度のベースライン（0 週）から 48 週までの相対変化率	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	ベースラインに対する比
	48 週での NASH の消失（あり／なし）（NASH の消失は、NASH CRN の基準では「小葉内炎症スコア 0～1」かつ「風船様変性スコア 0」と定義される）	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	あり／なし
	NASH CRN 線維化スコアによる線維化ステージのベースラインからの変化	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	スケール（0～4）
	NASH CRN の基準による非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）Activity Score（NAS）のベースラインからの変化	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	スケール（0～8）
F4 の代償性肝硬変を有する NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数	ベースライン（0 週）から来院 12（48 週）まで	件

Estimand：

Estimand は、皮下投与したセマグルチドの有効性及び忍容性の両方を考慮し、以下のように規定した。

- F4 の代償性肝硬変を有する NASH 患者における主要目的を検討するための estimand は、投与遵守状況に関わらず、プラセボと比較したときのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与における 48 週での NASH の悪化を伴わない肝線維化改善が認められた被験者の割合とする。
- 中間事象である「無作為割り付けされた治療の中止」には、治療方針ストラテジーを適用した。

統計手法：

解析対象集団

以下の 2 つの解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）には、無作為割り付けされたすべての被験者が含まれた。FAS の被験者は「as randomised」の評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれた。SAS の被験者は「as treated」の評価に寄与した。

観察期間

各被験者に対して、以下の 2 つの観察期間を定義した。

- In-trial 観察期間：無作為割り付け来院日から以下のうち最も早い日までの期間として定義した。
  - 事後調査来院（試験終了時来院）
  - 同意の撤回
  - 被験者との最後のコンタクト（追跡不能例）
  - 死亡
- On-treatment 観察期間：有害事象、心電図及び低血糖の評価については、治験薬の初回投与日から、a）治験薬の最終投与日+49 日（セマグルチドの半減期の 7 倍）又は b）In-trial 観察期間の終了日のうち、早い方の日までの期間と定義した。磁気共鳴画像（MRI）及び組織学的データの評価については、治験薬の最終投与日+42 日までの期間と定義した。その他すべてのデータの評価については、治験薬の最終投与日＋7 日までの期間と定義した。

On-treatment 観察期間は概ね、2 回以上連続で投与しなかったことにより生じた休薬期間を除く、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与日（±14 日）までの期間であった。有害事象の評価のためにデータが収集された来院間の間隔は 7 週間（49 日）であった。

被験者数の設定

当初、セマグルチドとプラセボに 2:1 の比率で無作為割り付けし、MRE により評価した肝硬度に関する群間比について、対数変換後の変数が正規分布すると仮定し、2 標本 t 検定を用いて、有意水準 5%で差を検出することを目的として被験者数が算出された。検出力は 90%とした。

試験実施中にプライマリーエンドポイントを変更したことにより、新たなプライマリーエンドポイントに関する検出力の算出について治験実施計画書に追加し、検出力への影響を評価した。

統計解析：

プライマリーエンドポイント

プライマリーエンドポイントは、NASH の悪化を伴わない肝線維化の 1 ステージ以上改善（あり／なし）と定義される二値のエンドポイントである。線維化の改善は、ベースラインから 48 週までの Kleiner 線維化分類による 1 ステージ以上の改善と定義する。NASH の悪化は、NASH CRN の基準に基づき、小葉内炎症、風船様変性又は脂肪化のいずれかが、1 ステージ以上悪化した場合と定義する。

主解析には Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。2×2 分割表の周辺確率による条件付けに基づき、ベースライン時の糖尿病によって調整したセマグルチドとプラセボ間の共通オッズ比を、正確な 95%信頼区間とともに推定した。優越性の検証のため、2×2 分割表の周辺確率による条件付け、帰無仮説の下でセマグルチドがプラセボと等しい又はより優れている確率の合計により、正確な片側 p 値を算出した。

欠測値の取り扱いに関する主解析の結果の感度を検討するため、感度分析を実施した。

プライマリーエンドポイントについて、以下の 2 つの補足的解析を実施した。

- On-treatment 観察期間の完了例の解析：主解析と同じ方法であるが、48 週のデータが欠測している又は on-treatment 観察期間後にデータが収集された被験者を解析から除外する。
- COVID-19 が原因でプライマリーエンドポイントが欠測している被験者を除外した解析。治験実施計画書からの逸脱（PD）から、主に COVID-19 が原因でプライマリーエンドポイントを得ることができなかったと判断できる被験者を特定した。

補足的セカンダリーエンドポイント

組織学的パラメータ（肝コラーゲンを除く）のスコア（順序変数）を、48 週の組織学的スコアを応答変数、投与群及びベースライン時の糖尿病を固定効果、ベースライン時の体重及び当該組織学的スコアのベースラインスコアを共変量とする順序ロジスティック回帰（別名、比例オッズモデル）により解析した。結果を、セマグルチドとプラセボ間の累積オッズ比の推定値として示す。

ベースラインから 48 週までの肝コラーゲンの変化量を対数変換し、共分散分析（ANCOVA）及び繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて解析した。

NASH CRN の基準により「風船様変性なし（スコア 0）」かつ「小葉内炎症スコアが 0～1」と定義される、組織学的所見に基づく 48 週時点の NASH の消失（あり／なし）に基づく 2 値のエンドポイントを、プライマリーエンドポイントと同様に解析した。

プライマリーエンドポイントの変更

治験実施計画書の完成後であったが試験データの盲検解除前に、プライマリーエンドポイントの変更が行われた。プライマリーエンドポイントの変更理由は、NASH を対象とした臨床開発において、どのエンドポイントを NASH における重要な臨床的アウトカムとみなすかに関する新たな標準、及び NASH の試験におけるプライマリーエンドポイントに関する規制当局のガイダンスの要件に合わせるためであった。

要約すると、2020 年 2 月 21 日の治験実施計画書第 3.0 版の改訂に伴い、前版ではセカンダリーエンドポイントであった「48 週での NASH の悪化を伴わない肝線維化の 1 ステージ以上改善（あり／なし）（NASH の悪化は、NASH CRN の基準に基づき、小葉内炎症、風船様変性又は脂肪化のいずれかが、1 ステージ以上悪化した場合と定義する）」がプライマリーエンドポイントに変更された。さらに、前版ではプライマリーエンドポイントであった「MRE による肝硬度のベースライン（0 週）から 48 週までの相対変化率」が補足的セカンダリーエンドポイントに変更された。

中間解析

必要に応じて実施する可能性のあった 24 週での MR スキャンの中間解析（データベースロック前）は実施しなかった。この中間解析の目的は、社内における経営上の意思決定（例えば、第 3 相プログラムの開始に関する決定）の裏付けを得ることであった。中間解析が実施される場合、治験依頼者は中間解析後に盲検解除されるが、治験責任医師及び被験者は、試験の残りの期間にわたって引き続き盲検下に置かれることとされていた。

サブグループ解析

サブグループ解析として、主に COVID-19 パンデミックが原因で生検が行われなかったと判断されたプライマリーエンドポイントが欠測となった被験者を除外して、主解析を再度行った。

治験方法：

本試験は、48 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験であった。

6 週間のスクリーニング期間後に無作為割り付け来院及び 48 週間の投与期間を設けた。投与期間は、16 週間の用量漸増期間及び 32 週間の用量維持期間で構成された。事後調査期間は 7 週間であった。試験期間は合計で約 61 週間であった。被験者を 2:1 の比率で、セマグルチド 2.4 mg の週 1 回皮下投与又はセマグルチドプラセボの週 1 回皮下投与に無作為割り付けした。

試験期間中、すべての被験者に、治験実施施設の実診療に従い、食事及び身体的活動に関するカウンセリングを実施した。被験者集団は、肝代償不全の既往歴がなく、NAFLD 以外に慢性肝疾患の原因がない、F4 の代償性肝硬変を有する NASH 患者であった。

F4 の代償性肝硬変に対する薬物療法がないため、対照薬にはプラセボを選択した。本試験では、組み入れた集団内のセマグルチドの曝露が多くなるように 2:1 の比率で無作為割り付けした。

肝硬変を有する NASH 患者において 2 型糖尿病の有病率が高い（約 65%）こと及び 2 型糖尿病患者はセマグルチドの投与によりベネフィットを得られる可能性があることから、2 型糖尿病を有する被験者を被験者集団に組み入れた。各投与群に 2 型糖尿病患者を均等に割り付けるため、無作為割り付け時に 2 型糖尿病の有無に基づいて層別化した。

被験者を、低カロリーの食事及び身体活動量の増加に加えて行う盲検下での治療（セマグルチド 2.4 mg 又はプラセボの週 1 回皮下投与）に 2:1 の比率で無作為割り付けした。胃腸障害の副作用のリスクを緩和するために本試験では、最初に 16 週間の用量漸増期間を設け、維持用量である 2.4 mg（週 1 回投与）に到達するまで徐々に増量した。セマグルチドの半減期は長いため、投与終了後 7 週に安全性評価のための事後調査来院を実施した。

計画及び解析された被験者数：

69 例を治験薬に無作為に割り付けるために約 240 例のスクリーニングが計画された。286 例がスクリーニングを受け、71 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。90.1%の被験者が試験を完了した（表 2）。

表 2　　被験者の内訳 - 要約 - すべての被験者

	Sema 2.4 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened			286
Screening failures			191 (66.8)
Not assigned [1]			24 (8.4)
Randomised	47	24	71
Exposed	47 (100.0)	24 (100.0)	71 (100.0)
Analysis sets			
Full analysis set	47 (100.0)	24 (100.0)	71 (100.0)
Safety analysis set	47 (100.0)	24 (100.0)	71 (100.0)
Completed treatment [2]	41 (87.2)	23 (95.8)	64 (90.1)
With biopsy taken at week 48	38 (80.9)	23 (95.8)	61 (85.9)
With evaluable biopsy (for primary endpoint [3])	38 (80.9)	23 (95.8)	61 (85.9)
Without evaluable biopsy (for primary endpoint [3])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Premature treatment discontinuation	6 (12.8)	1 (4.2)	7 (9.9)
With biopsy taken at week 48	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.8)
With evaluable biopsy (for primary endpoint [3])	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.8)
Without evaluable biopsy (for primary endpoint [3])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Primary reason	6 (12.8)	1 (4.2)	7 (9.9)
Adverse event	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (4.2)
Intention of becoming pregnant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Simultaneous participation in another clinical trial of an approved or non-approved investigational medicinal product [4]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgical treatment for obesity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment with other GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
Safety concern as judged by the investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (4.2)
Due to COVID-19	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (4.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trial completers excluding deaths [5]	45 (95.7)	23 (95.8)	68 (95.8)
Completed treatment	40 (85.1)	23 (95.8)	63 (88.7)
Discontinued treatment	5 (10.6)	0 (0.0)	5 (7.0)
Withdrawal from trial or death	2 (4.3)	1 (4.2)	3 (4.2)
Primary reason			
Withdrawal by subject	1 (2.1)	1 (4.2)	2 (2.8)
Due to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (2.1)	1 (4.2)	2 (2.8)
Lost to follow-up	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[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]: The evaluated primary endpoint is 'Improvement in liver fibrosis and no worsening of Nash'; [4]: subjects who simultaneously participated in another clinical trial with an investigational medicinal product; [5]: subjects who attended the last scheduled visit.
N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢 18 歳以上 75 歳以下（同意取得時点）の男性又は女性
- スクリーニング前 360 日以内に実施された肝生検の病理専門医による中央評価に基づき、NASH 及び F4 の組織学的エビデンス（NASH CRN 基準に基づく）が得られた被験者。これまでに NASH 及び F4 を示す肝生検結果が得られていない被験者については、試験に関連する肝生検を受ける前に、スクリーニング時の FibroScan により評価した肝硬度が 14 kPa を上回ることが記録されていなければならない。
- 肝生検の病理専門医による中央評価により、NAS が 3 以上かつ小葉内炎症及び風船様変性のスコアが 1 以上である被験者
- 体容量指数（BMI）が 27 kg/m^2 以上の被験者

主な除外基準：

- 肝代償不全（例：腹水、静脈瘤出血、肝性脳症又は特発性細菌性腹膜炎）の既往歴を有する又は併発しているもしくは肝移植を受けた被験者
- スクリーニング前 360 日以内に胃食道静脈瘤の既往歴を有する又は併発している被験者。胃食道静脈瘤の既往歴がなく、Fibroscan による肝硬度が 20 kPa 以上かつ血小板数が 150,000 以下の被験者については、胃食道静脈瘤の有無を評価するため、食道胃十二指腸内視鏡検査を受けなければならない。
- 肝細胞癌の既往歴を有する又は併発している被験者
- スクリーニング前 90 日以降に投与されたビタミン E（800 IU/日以上）又はピオグリタゾンの投与量が安定していない被験者（治験担当医師の判断に基づく）
- スクリーニング前 90 日以降に、グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬（GLP-1 RA）による治療を受けた被験者
- スクリーニング前 28 日以降に投与されたその他の血糖降下薬（上記の除外基準に記載されているものを除く）又は体重減少薬の投与量が安定していない被験者（治験担当医師の判断に基づく）

試験治療介入、用量及び投与方法、ロット番号：

セマグルチドは、セマグルチド 3.0 mg/mL が充填された 3 mL カートリッジを組み込んだ PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて投与した。無作為割り付け後の最初の 16 週間に 4 週毎に用量を増量した（0.24 mg/週から 0.5、1.0、1.7、2.4 mg/週）。推奨用量であるセマグルチド 2.4 mg に対する忍容性が認められない場合は、低い用量レベルでの投与継続を可能とした。対照薬はセマグルチドのプラセボであり、セマグルチドと同様に用量漸増した。

セマグルチドロット番号（有効期限）：

3.0 mg/mL（0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg の週 1 回投与用）：HP53045（2020 年 12 月 10 日）、HP53677（2021 年 6 月 6 日）、JP51975（2022 年 1 月 14 日）

セマグルチドプラセボロット番号（有効期限）：

JP53898（2022 年 3 月 27 日）

投与期間：

48 週間

結果の要約及び結論：

人口統計学的特性及び他のベースライン特性

人口統計学的特性及び他のベースライン特性は 2 つの投与群間で同様であった（表 3）。

表 3　　被験者背景及びベースライン特性

	Sema 2.4 mg/d	Placebo	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	47	24	71
Age group (years)			
<65	37 (78.7)	18 (75.0)	55 (77.5)
65<= to <75	10 (21.3)	6 (25.0)	16 (22.5)
Sex			
Female	31 (66.0)	18 (75.0)	49 (69.0)
Male	16 (34.0)	6 (25.0)	22 (31.0)
Race			
American Indian Or Alaska Native	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Asian	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Black Or African American	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (2.8)
White	41 (87.2)	21 (87.5)	62 (87.3)
Other	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Not Reported	3 (6.4)	1 (4.2)	4 (5.6)
Ethnicity			
Hispanic Or Latino	11 (23.4)	4 (16.7)	15 (21.1)
Not Hispanic Or Latino	33 (70.2)	19 (79.2)	52 (73.2)
N/A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Reported	3 (6.4)	1 (4.2)	4 (5.6)
Region			
Europe	15 (31.9)	5 (20.8)	20 (28.2)
North America	32 (68.1)	19 (79.2)	51 (71.8)

BMI group (kg/m^2)			
BMI < 25	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
25 <= BMI < 30	8 (17.0)	4 (16.7)	12 (16.9)
30 <= BMI < 35	20 (42.6)	9 (37.5)	29 (40.8)
35 <= BMI	18 (38.3)	11 (45.8)	29 (40.8)
Type 2 diabetes			
Yes	35 (74.5)	18 (75.0)	53 (74.6)
No	12 (25.5)	6 (25.0)	18 (25.4)
History of gallbladder disease			
Yes	21 (44.7)	13 (54.2)	34 (47.9)
No	26 (55.3)	11 (45.8)	37 (52.1)
Cholecystectomy			
Yes	16 (34.0)	10 (41.7)	26 (36.6)
No	31 (66.0)	14 (58.3)	45 (63.4)
Smoking status			
Current Smoker	5 (10.6)	5 (20.8)	10 (14.1)
Previous Smoker	13 (27.7)	6 (25.0)	19 (26.8)
Never Smoked	29 (61.7)	13 (54.2)	42 (59.2)
Fibrosis Stage			
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	47 (100.0)	24 (100.0)	71 (100.0)
Liver Cell Ballooning Injury (0-2)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	18 (38.3)	8 (33.3)	26 (36.6)
2	29 (61.7)	16 (66.7)	45 (63.4)
Steatosis Grade (0-3)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	32 (68.1)	15 (62.5)	47 (66.2)
2	12 (25.5)	7 (29.2)	19 (26.8)
3	3 (6.4)	2 (8.3)	5 (7.0)
Lobular Inflammation (0-3)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	14 (29.8)	6 (25.0)	20 (28.2)
2	31 (66.0)	17 (70.8)	48 (67.6)
3	2 (4.3)	1 (4.2)	3 (4.2)
NAFLD Activity Score			
3	3 (6.4)	3 (12.5)	6 (8.5)
4	18 (38.3)	5 (20.8)	23 (32.4)
5	16 (34.0)	10 (41.7)	26 (36.6)
6	8 (17.0)	3 (12.5)	11 (15.5)
7	2 (4.3)	3 (12.5)	5 (7.0)
SAF Activity Component Score Calculated			
2	6 (12.8)	3 (12.5)	9 (12.7)
3	20 (42.6)	8 (33.3)	28 (39.4)
4	21 (44.7)	13 (54.2)	34 (47.9)
Classification of FIB4			
Fib-4 < 1.30	4 (8.5)	2 (8.3)	6 (8.5)
1.30 <= Fib-4 < 2.67	25 (53.2)	14 (58.3)	39 (54.9)
2.67 <= Fib-4	17 (36.2)	8 (33.3)	25 (35.2)
N/A	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Classification of NFS			
NFS < -1.455	1 (2.1)	1 (4.2)	2 (2.8)
-1.455 <= NFS < 0.676	27 (57.4)	11 (45.8)	38 (53.5)
0.676 <= NFS	18 (38.3)	12 (50.0)	30 (42.3)
N/A	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Classification of eGFR-CKD (mL/min/1.73m2)			
<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30<= to <60	2 (4.3)	2 (8.3)	4 (5.6)
60<= to <90	14 (29.8)	8 (33.3)	22 (31.0)
90<=	31 (66.0)	14 (58.3)	45 (63.4)
Ishak Fibrosis Score (no unit)			

3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.4)
5	9 (19.1)	6 (25.0)	15 (21.1)
6	38 (80.9)	17 (70.8)	55 (77.5)
Child-Pugh Classification - Child-Pugh Grade			
A	47 (100.0)	24 (100.0)	71 (100.0)
B	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

有効性の結果：

プライマリーエンドポイント

- 48 週時点で NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善が認められた被験者の割合は、セマグルチド群及びプラセボ群で統計的に有意な差は認められず、主要目的は達成されなかった。プライマリーエンドポイントを達成した被験者の割合は、セマグルチド群で 10.6%、プラセボ群が 29.2%であった〔オッズ比：0.28（95%信頼区間：0.06; 1.24）、p=0.0867〕。
- 主解析の結果の安定性は感度分析によって支持され、いずれにおいても、F4 の NASH と確定した被験者において、生検により評価された線維化の改善に対して、プラセボと比較してセマグルチドで効果があることを示すエビデンスは認められなかった。

補足的セカンダリーエンドポイント

NASH のバイオマーカー、肝画像検査及び肝酵素の結果を p 値とともにそれぞれ図 1、図 2 及び図 3 に示す。

肝関連の組織学的パラメータ

48 週において、「NASH の消失」（セマグルチド：34.0%、プラセボ：20.8%）又は「肝線維化の改善を伴う NASH の消失」（セマグルチド：6.4%、プラセボ：12.5%）を達成した被験者の割合について、セマグルチド群及びプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった（図 1）。

48 週において組織学的エンドポイント（順序変数）の改善を達成した被験者の割合において、セマグルチド群及びプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった。

NASH のバイオマーカー（肝画像検査）

48 週での肝脂肪量（MRI による評価）、脂肪化（MRI-PDFF による評価）及び総肝体積の減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に大きかった。肝硬度の減少量には、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった（図 2）。

肝酵素

48 週での肝酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は、いずれもプラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に減少（改善）した（図 3）。

肝機能

肝機能マーカーであるアルブミン、血小板、直接ビリルビン及び総ビリルビン、ならびに国際標準比（INR）については、セマグルチド群では一過性に増加した又はほとんど変化しなかったが、プラセボ群との差はなかった。投与群間で統計的に有意な変化や違いは認められなかった（図 4）。

探索的バイオマーカー

探索的バイオマーカーの概要について、p 値とともに図 5 に示す。

高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に減少した。アディポネクチンの増加量について、セマグルチド群とプラセボ群で違いはみられなかった。

III 型プロコラーゲン（ProC3）は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に減少した。4 つの因子に基づく線維化指数（Fib-4）及び肝線維化マーカー（ELF）の減少量について、セマグルチド群とプラセボ群で違いはみられなかった。

体重

体重、BMI 及びウエスト周囲長は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に減少した。

セマグルチドのプラセボに対する群間差の推定値は以下の通り：

- 体重（%）： -8.75（p 値：<0.0001）
- BMI（kg/m^2）： -2.92（p 値：<0.0001）

- ウエスト（cm）：　　-7.01（p 値：0.0006）

ベースラインから 5%以上及び 10%以上の体重減少の達成に関するオッズは、プラセボ群と比較してセマグルチド群で有意に高かった。

- 5%以上の体重減少：オッズ比=5.08（p 値：0.047）
- 10%以上の体重減少：オッズ比=31.66（p 値：0.0158）

糖代謝

2 型糖尿病を有する被験者では、グリコヘモグロビン A1c（HbA1c）及び空腹時血糖値（FPG）は、いずれもプラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意に減少したが、空腹時 C ペプチドの減少量について、セマグルチド群とプラセボ群で違いはみられなかった。

プラセボに対する群間差／群間比の推定値は以下の通り：

- HbA1c：-1.63（p 値：0.0001）
- FPG：-2.32（p 値：0.0013）
- 空腹時 C ペプチド：0.94（p 値：0.6742）

心血管代謝パラメータ

血圧

拡張期及び収縮期血圧の変化量について、セマグルチド群とプラセボ群との間で統計的に有意な差は認められなかった。

プラセボに対する群間差の推定値は以下の通り：

収縮期血圧（mmHg）：-4.94（p 値：0.2183）

拡張期血圧（mmHg）：1.91（p 値：0.4307）

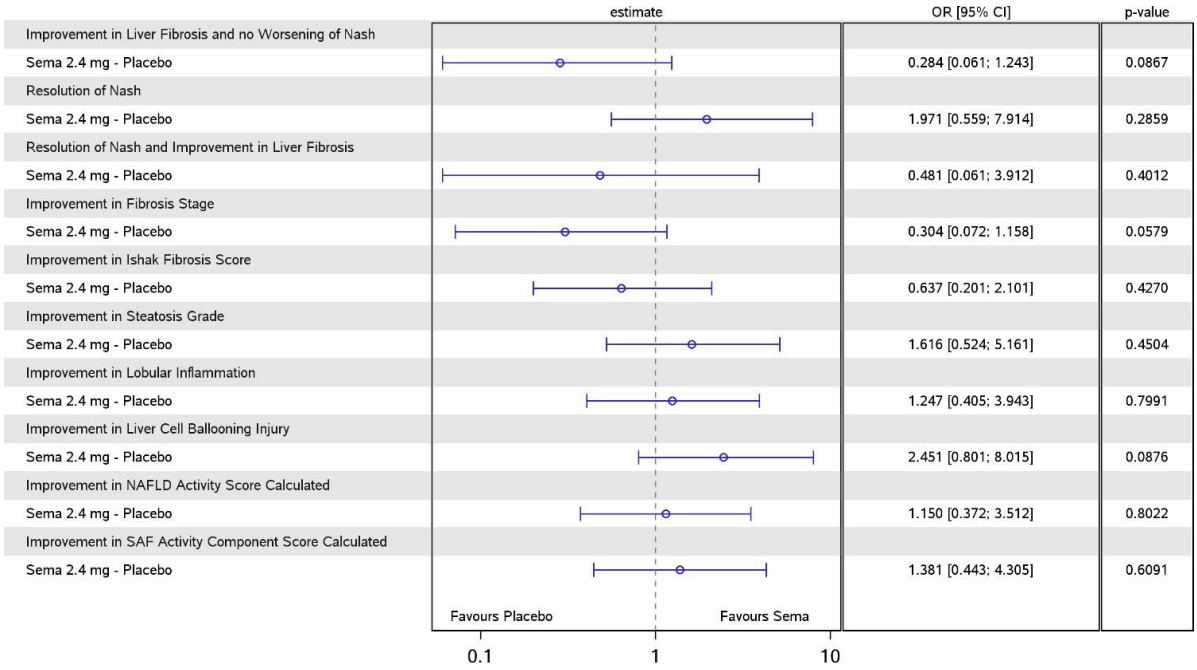
脂質

トリグリセリド及び超低比重リポタンパク質（VLDL）コレステロールの変化率については、プラセボと比較してセマグルチドで統計的に有意な違いが認められ、セマグルチドにおいて良好な結果であった。その他のパラメータの変化率には両群間で統計的に有意な差は認められなかったが、セマグルチドにおいて脂質〔高比重リポタンパク質（HDL）、低比重リポタンパク質（LDL）、遊離脂肪酸及び総コレステロール）に対する好ましい傾向がわずかに認められた。

セマグルチドのプラセボに対する群間比の推定値は以下の通り：

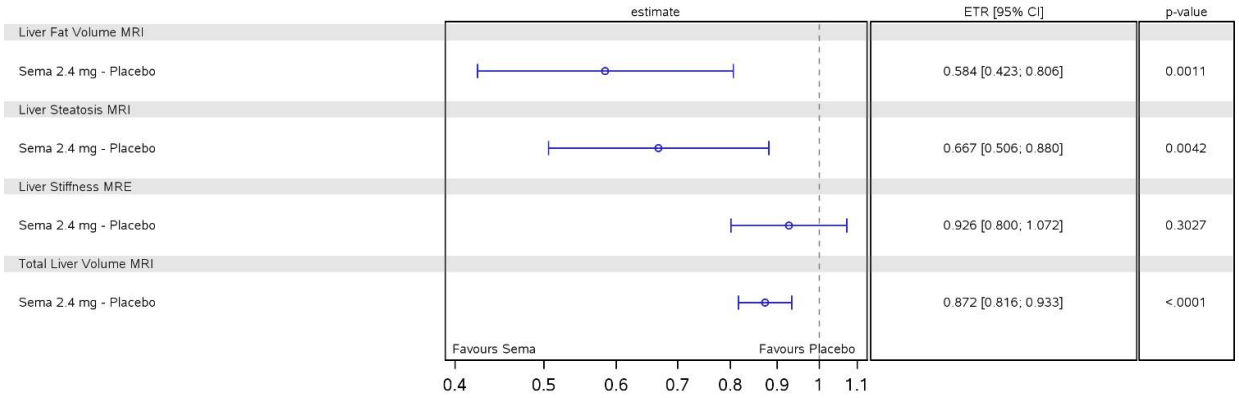
- HDL コレステロール：1.073（p 値：0.0633）
- LDL コレステロール複合体：0.983（p 値：0.7919）
- 遊離脂肪酸：0.799（p 値：0.0956）
- 総コレステロール：0.947（p 値：0.1852）
- トリグリセリド：0.834（p 値：0.0128）
- VLDL コレステロール：0.833（p 値：0.0121）

図 1　　NASH のバイオマーカー－肝関連の組織学的パラメータ



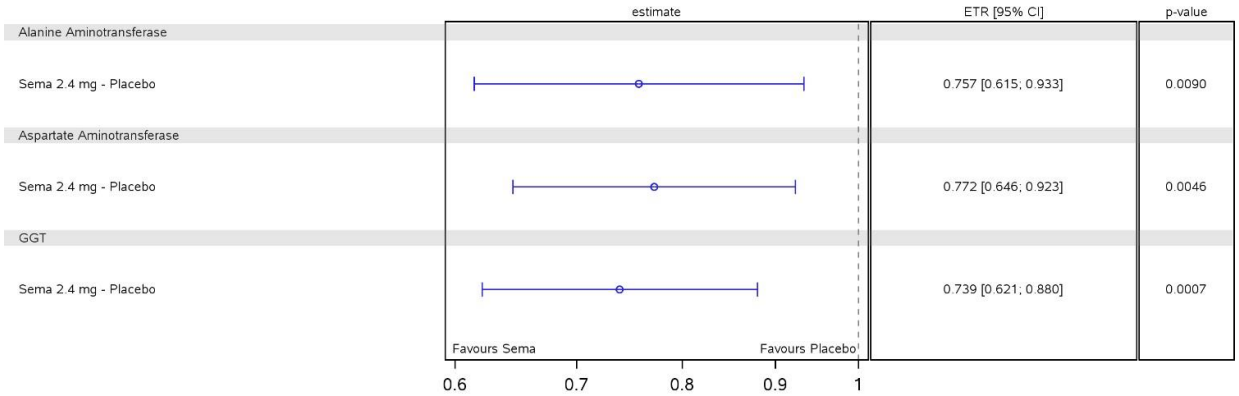
CMH test stratified by baseline diabetes status. Subjects with missing outcomes were imputed as non-responders. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, OR: Odds Ratio, N (%): Number and percentage of subjects after imputation, FAS: Full analysis set, CI: Confidence interval.

図 2　　肝画像検査 - MRI/MRE 評価における変化量



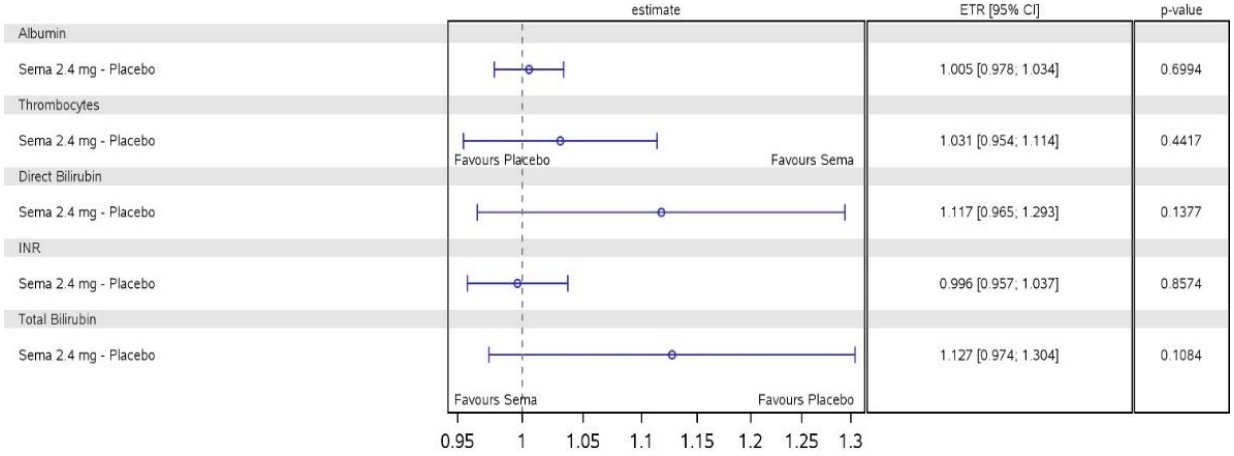
ETRs with 95% CIs are from an ANCOVA on log-transformed data with treatment, baseline diabetes status as factors; and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group using the same ANCOVA model but without treatment as factor. Treatment differences were estimated on the log scale and back-transformed to original scale to give the ETRs.
ETR: Estimated treatment ratio, CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, MRI: Magnetic resonance imaging, MRE: magnetic resonance elastography.

図 3　　肝酵素



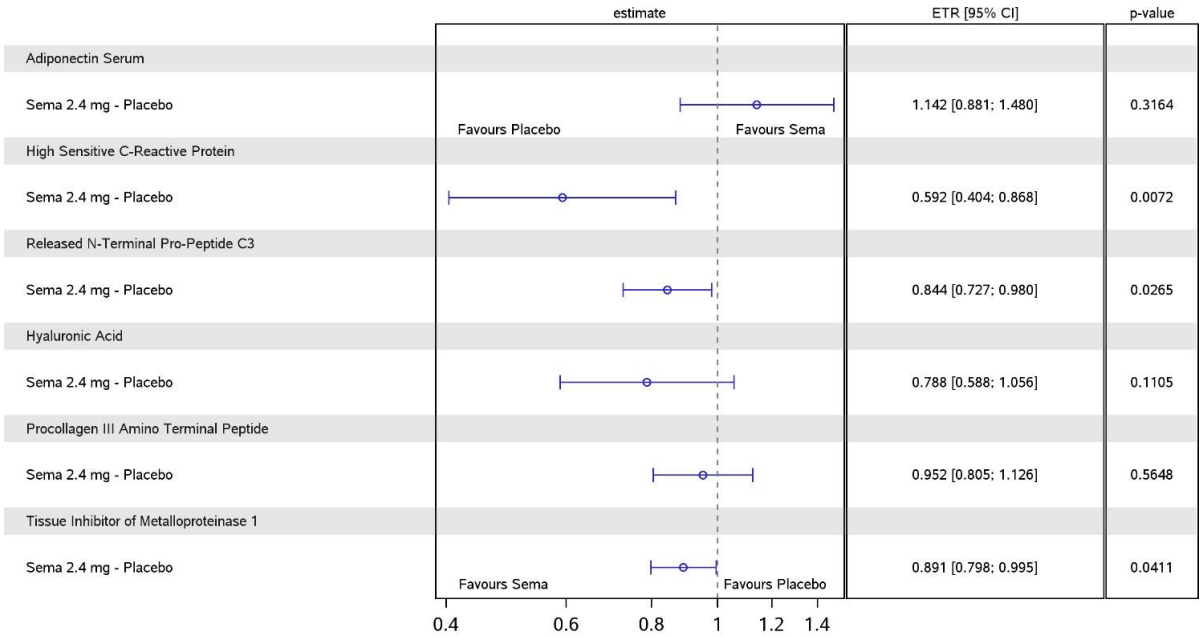
ETRs with 95% CIs are from an ANCOVA on log-transformed data with treatment, baseline diabetes status as factors; and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group using the same ANCOVA model but without treatment as factor. Treatment differences were estimated on the log scale and back-transformed to original scale to give the ETRs.
ETR: Estimated treatment ratio, CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance.

図 4　　肝機能マーカー - 肝合成能の変化量



ETRs with 95% CIs are from an ANCOVA on log-transformed data with treatment, baseline diabetes status as factors; and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group using the same ANCOVA model but without treatment as factor. Treatment differences were estimated on the log scale and back-transformed to original scale to give the ETRs.
ETR: Estimated treatment ratio, CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, INR: International normalized ratio.

図 5　　探索的バイオマーカー



ETRs with 95% CIs are from an ANCOVA on log-transformed data with treatment, baseline diabetes status as factors; and baseline body weight and baseline value of the analysed parameter as covariates. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group using the same ANCOVA model but without treatment as factor. Treatment differences were estimated on the log scale and back-transformed to original scale to give the ETRs.
ETR: Estimated treatment ratio, CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance.

安全性の結果：

代償性肝硬変を有する NASH 患者を対象とした本試験において、48 週間のセマグルチド 2.4 mg の週 1 回皮下投与は安全かつ忍容性は良好で、観察されたセマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは、GLP-1 受容体作動薬の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。

全体的として、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 2 つの投与群間で大きな違いはないものの、プラセボ群（79.2%、345.1 件／100 人･年）と比較してセマグルチド群（89.4%、630.5 件／100 人･年）で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高かった（表 4）。セマグルチド群で単位時間あたりの発現件数が多かったのは、主に胃腸障害の有害事象によるものであった。胃腸障害は GLP-1 受容体作動薬の治療に伴う有害事象としてよく知られている。

2 つの投与群の有害事象の大部分は、軽度又は中等度であった。セマグルチド群において重度の有害事象がプラセボ群と比較してわずかに多く認められたが、これは数例の被験者によるものであった。

重篤な有害事象を報告した被験者は数例であったが、その割合に投与群間で大きな違いは認められなかった〔セマグルチド群：12.8%（6 例）、プラセボ群：8.3%（2 例）〕。

セマグルチド群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り、それ以外は複数の器官別大分類で 1 つの基本語のみが報告され、特定の事象が多く報告されることはなかった。本試験において肝関連の重篤な有害事象は報告されなかった。報告されたすべての重篤な有害事象について、治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判定された。

本試験において、死亡や妊娠は認められなかった。

注目すべき安全性領域に関連する有害事象

評価した注目すべき安全性領域で、セマグルチドの新たな安全性上の懸念を示す所見は認められなかった。

胃腸障害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（セマグルチド群ではそれぞれ 76.6%及び 317.4 件／100 人･年であったのに対して、プラセボ群ではそれぞれ 33.3%及び 73.1 件／100 人･年であった）。

- 胃腸障害を発現した被験者の割合の違いは、主に悪心、下痢及び嘔吐によるものであった。
- On-treatment 観察期間中に報告された胃腸障害の有害事象の大部分は、非重篤であり（146 件中 142 件）、軽度又は中等度であった（146 件中 142 件）。
- 胃腸障害の有害事象の発現は、特に基本語「悪心」で、投与開始後の最初 20 週間で最も多かった。

10 件の肝関連事象が 6 例（セマグルチド群 5 例及びプラセボ群 1 例）において報告された。特定の事象が多く報告されることはなかった。報告された事象はすべて非重篤で、軽度（10 件中 8 件）又は中等度（10 件中 2 件）であり、肝代償不全が疑われる事象はなかった。セマグルチド群において基本語「腹水」が 2 件報告され、いずれも Model for End-stage Liver Disease（MELD）スコアが 12 であった。この 2 件の事象はいずれも医学的介入を必要とせず、非重篤と判断された。

悪性新生物、肝移植、上部消化管出血、肝性脳症の発現及び MELD スコアの 15 を超える上昇は認められなかった。

その他の注目すべき安全性領域の有害事象については、ほとんど報告がなく、投与群間で大きな違いは認められなかった。膵炎関連事象は発現せず、治験薬による病原体感染の疑いの事象は報告されなかった。

臨床検査評価

血液生化学的パラメータ又は血液学的パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

バイタルサイン及び身体所見

収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、セマグルチド群とプラセボ群との間で統計的に有意な差はなかった。

48 週での脈拍数は、セマグルチド群で 80 拍/分、プラセボ群で 79 拍/分にわずかに増加したが、投与群間で明らかな又は臨床的に意味のある脈拍数の違いは認められなかった。

身体所見はスクリーニング時にのみ実施された。投与群間に明らかな違いはみられなかった。

表 4　　有害事象－概要－on-treatment 及び in-trial 観察期間－安全性解析対象集団

	Sema 2.4 mg			Placebo		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	47			24		
Observation time (years) - OT	46.0			24.6		
- IT	49.1			25.1		
Events - OT	42 (89.4)	290	630.5	19 (79.2)	85	345.1
- IT	42 (89.4)	292	594.7	19 (79.2)	91	362.2
Serious						
Serious - OT	6 (12.8)	13	28.3	2 (8.3)	5	20.3
- IT	6 (12.8)	13	26.5	2 (8.3)	5	19.9
Non-serious - OT	42 (89.4)	277	602.3	19 (79.2)	80	324.8
- IT	42 (89.4)	279	568.2	19 (79.2)	86	342.3
Severity						
Severe - OT	8 (17.0)	12	26.1	1 (4.2)	3	12.2
- IT	8 (17.0)	12	24.4	1 (4.2)	3	11.9
Moderate - OT	26 (55.3)	99	215.2	10 (41.7)	29	117.7
- IT	26 (55.3)	101	205.7	10 (41.7)	34	135.3
Mild - OT	37 (78.7)	179	389.2	17 (70.8)	53	215.2
- IT	37 (78.7)	179	364.5	17 (70.8)	54	214.9
Relationship to trial product						
Probable - OT	22 (46.8)	45	97.8	4 (16.7)	8	32.5
- IT	22 (46.8)	45	91.6	4 (16.7)	8	31.8

Possible	- OT	23	(48.9)	94	204.4	9	(37.5)	12	48.7
	- IT	23	(48.9)	95	193.5	9	(37.5)	12	47.8
Unlikely	- OT	31	(66.0)	151	328.3	18	(75.0)	64	259.8
	- IT	31	(66.0)	152	309.6	18	(75.0)	70	278.6
Outcome									
Fatal	- OT	0				0			
	- IT	0				0			
Not recovered	- OT	26	(55.3)	81	176.1	13	(54.2)	23	93.4
	- IT	26	(55.3)	82	167.0	13	(54.2)	28	111.4
Recovered with seq.	- OT	0				0			
	- IT	0				0			
Recovering	- OT	0				2	(8.3)	4	16.2
	- IT	0				2	(8.3)	5	19.9
Recovered	- OT	37	(78.7)	209	454.4	18	(75.0)	58	235.5
	- IT	37	(78.7)	210	427.7	18	(75.0)	58	230.8
Unknown	- OT	0				0			
	- IT	0				0			
Leading to premature treatment discontinuation									
Yes	- OT	3	(6.4)	3	6.5	0			
	- IT	3	(6.4)	3	6.1	0			
No	- OT	41	(87.2)	287	624.0	19	(79.2)	85	345.1
	- IT	41	(87.2)	289	588.6	19	(79.2)	91	362.2
Action taken									
Drug withdrawn	- OT	3	(6.4)	7	15.2	0			
	- IT	3	(6.4)	7	14.3	0			
Drug interrupted	- OT	1	(2.1)	4	8.7	1	(4.2)	1	4.1
	- IT	1	(2.1)	4	8.1	1	(4.2)	1	4.0
Dose reduced	- OT	4	(8.5)	6	13.0	1	(4.2)	2	8.1
	- IT	4	(8.5)	6	12.2	1	(4.2)	2	8.0
Dose increased	- OT	0				0			
	- IT	0				0			
Dose not changed	- OT	40	(85.1)	266	578.3	19	(79.2)	71	288.3
	- IT	40	(85.1)	266	541.7	19	(79.2)	71	282.6
Unknown	- OT	0				0			
	- IT	0				0			
Not applicable	- OT	5	(10.6)	7	15.2	7	(29.2)	10	40.6
	- IT	7	(14.9)	9	18.3	8	(33.3)	16	63.7

MedDRA version 24.0. Leading to premature treatment discontinuation, reflects subjects/events with ‘Drug withdrawn’ as action taken to trial drug. E: Number of events, IT: 'In-trial', N: Number of subjects with at least one adverse event, OT: 'On-treatment', R: Event rate per 100 years of observation ('in-trial') or exposure ('on-treatment'). seq.: Sequelae, %: Percentage of subjects with at least one adverse event.

図 6　　器官別大分類別の有害事象－on-treatment 観察期間

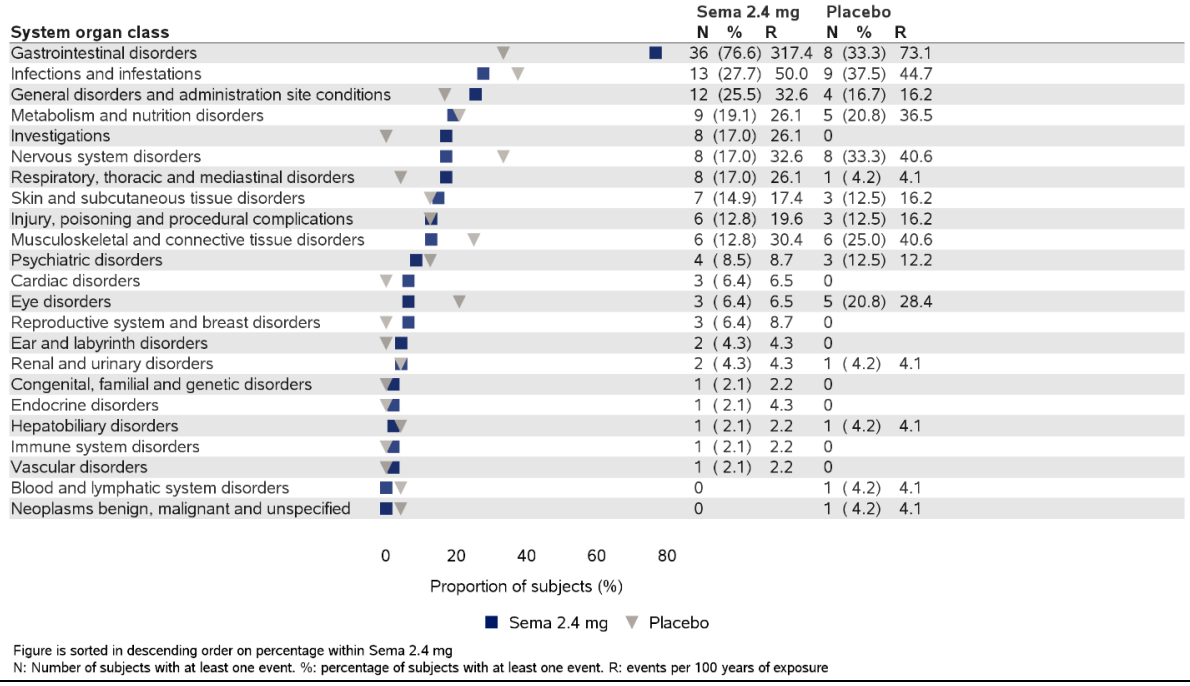


Figure is sorted in descending order on percentage within Sema 2.4 mg
N: Number of subjects with at least one event. %: percentage of subjects with at least one event. R: events per 100 years of exposure

結論：

本試験では、低カロリーの食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボの週 1 回、48 週間皮下投与を行う群のいずれかに、代償性肝硬変を有する非アルコール性脂肪肝炎患者を無作為に割り付けた。本試験の結論は以下の通りである：

<u>有効性</u>

本試験では、F4 の NASH と確定した被験者において、肝生検により評価される線維化の改善に対するセマグルチドの効果を示すエビデンスは認められなかった。肝線維化改善が認められた被験者の割合は、セマグルチド群と比較してプラセボ群で高かったが、統計的に有意ではなかった。

プラセボ群と比較してセマグルチド群では、MRE（肝画像検査）ならびに ELF 及び Fib-4 に対する好ましい傾向がわずかに認められた。一方、Pro-C3 については、プラセボ群と比較してセマグルチド群で統計的に有意な効果が認められた。

セマグルチド群では、NASH の消失、脂肪化及び風船様変性（生検による評価）において、好ましい傾向が認められた。

プラセボ群と比較してセマグルチド群では、MRI-PDFF、hsCRP、肝酵素及び代謝プロファイルについて統計的に有意な効果が認められた。

セマグルチド群では、統計的に有意な体重減少及び HbA1c の改善が認められた。

<u>安全性</u>

F4 の代償性肝硬変を有する NASH 患者を対象とした本試験において、セマグルチド 2.4 mg の週 1 回、48 週間皮下投与は安全かつ忍容性は良好であった。観察された安全性及び忍容性プロファイルは、他の疾患領域におけるセマグルチドならびに GLP-1 受容体作動薬クラス全般の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年）、必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（2016 年）及び FDA 21 CFR 312 に従って実施した。

2.7.6.4 NN9931-4553

2.7.6.4.1 臨床試験概要

治験依頼者名：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Publishing, Transparency and Archiving (2834); email address: clinicaltrials@novonordisk.com.

有効成分名：
セマグルチド 2.4 mg

Trial ID：NN9931-4553

clinicaltrials.gov identifier：NCT04822181 Paediatric status：該当なし	UTN：U1111-1244-3678 IND number：128216 EudraCT number：2019-004594-44 Japanese registration number：jRCT2031210033

治験の標題：
非肝硬変の非アルコール性脂肪肝炎患者を対象としたセマグルチドの効果

治験実施施設：
本試験は 39 ヵ国で実施される見込みである。パート 1（本治験総括報告書概要はパート 1 終了後の中間解析に基づく）については、38 ヵ国の 334 施設で 1197 例の被験者が登録された。

公表文献（引用文献）：
公表文献：

- Newsome et al., 2024, Aliment Pharmacol Ther. 2024 Oct 16;60(11-12):1525–1533; Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction‐Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial
- Newsome et al., 2024, American association for the Study of Liver Diseases Conference Poster 5018; Phase 3 Essence Trial: Semaglutide in Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis (MASH)

治験期間： 試験開始日：2021 年 4 月 1 日 中間解析：本試験は下記に示す cut-off date 時点で進行中であった。	**開発のフェーズ**： 第 3 相

DATA CUT-OFF DATES：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2024 年 9 月 5 日時点の、臨床データベースのデータに基づいている。4553 試験の安全性データベースには中間データベースロック（2024 年 10 月 22 日）までのデータが含まれる。

科学的背景及び治験実施の根拠：
本試験は、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与の第 3 相開発プログラムの一環として、非肝硬変の非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者におけるセマグルチドの効果を検討することを目的として実施された。
非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、世界で特に多い慢性肝疾患のひとつであり、NAFLD 及び NAFLD の中でも病態が進展した疾患である NASH の有病率は増加し続けている [1-3]。NASH は合併症及び死亡のリスクが高い [4-8]。現時点では治療選択肢はわずかで、不十分である。そのため、効果的で安全な薬物治療に関してアンメットメディカルニーズが存在している [9]。GLP-1 受容体作動薬のセマグルチドは、NASH の心血管代謝学的及び組織学的側面に作用するため、NASH の有力な治療薬候補と考えられている。
試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、同意を取得した。各国の法的要件に従って、被験者には治験依頼者の保険を適用した。

目的、エンドポイント、Estimand 及び統計手法：
目的及びエンドポイント：
主要、副次的及び探索的目的、並びに estimand：
主要目的

本試験は、目的及びエンドポイントの異なる 2 つのパートで構成される。

Part 1

肝線維化ステージ 2（F2）又は 3（F3）の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝組織学的所見を改善させることを検証する。

Part 2

F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝関連事象の発現リスクを低下させることを検証する。

副次的目的

- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して体重を減少させることを検証する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して患者報告アウトカムを改善させることを検証する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与の心血管疾患及び心血管代謝因子に対する効果をプラセボと比較する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与の肝線維化に関連するバイオマーカーに対する効果をプラセボと比較する。

探索的目的

- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与のインスリン感受性に対する効果をプラセボと比較する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与の認知機能に対する効果をプラセボと比較する。

Estimand

Part 1 で評価する治療法は、標準治療（NASH の治療で承認された治療薬の開始を除く）への追加療法として、最大 72 週間の無作為割り付けされた治療とする。両治療法の効果を評価し、関連する estimand を推定するためには、試験期間を通じて予定通りに被験者を追跡し、被験者のデータを収集する必要がある。

主要目的に関して、ICH E9（R1）に示された 4 つの要素から estimand を定義する。

A. 選択／除外基準で規定された肝線維化ステージを有する成人 NASH 患者において治療効果を推定する。
B. Part 1 では、2 つの組織学的所見に基づくプライマリーエンドポイントにより治療効果を評価する。
C. 中間事象の取り扱いにおいては、治療方針ストラテジーと複合ストラテジーを組み合わせる（表 1）。
D. Part 1 では、レスポンダーの割合の絶対差により、治療効果に対する統計的仮説検定及び定量化を行う。さらに、レスポンダーの割合の相対差により治療効果を定量化する。

表 1　　プライマリーエンドポイントにおける中間事象の取り扱い

<table>
<tr><td rowspan="2">中間事象</td><td>データの収集及び分析</td></tr>
<tr><td>Part 1</td></tr>
<tr><td>治験薬の早期投与中止</td><td rowspan="2">被験者を追跡し、中間事象後のデータを収集し、治療方針ストラテジーに従い（すなわち、中間事象の発現を無視して）解析に用いる。</td></tr>
<tr><td>NASH を改善する可能性のある補助的治療の開始</td></tr>
<tr><td>肝疾患に関連する MELD スコアの上昇（≧15）</td><td rowspan="4">中間事象後のデータ（肝生検は除く）を収集した。解析では、複合ストラテジーに従い、被験者をノンレスポンダーに分類する。</td></tr>
<tr><td>非代償性肝硬変イベント</td></tr>
<tr><td>予定外の肝生検により認められた肝硬変への進展</td></tr>
<tr><td>肝移植</td></tr>
<tr><td>死亡（死因は問わない）</td><td>複合ストラテジーに従い、被験者をノンレスポンダーに分類する。</td></tr>
</table>

略語：MELD：Model for End-stage Liver Disease、NASH：非アルコール性脂肪肝炎

プライマリーエンドポイント、セカンダリーエンドポイント及び探索的エンドポイント：

プライマリーエンドポイント

Part	エンドポイント名	期間	単位
Part 1	肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失[a]（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
	NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善[b]（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数

a) NASH の消失は、NAS が小葉内炎症 0～1、肝細胞風船様変性（ballooning 変性）なし（0）と定義し、脂肪化の数値は問わない（NASH CRN[1]の基準に基づく）。肝線維化は NASH CRN の線維化分類で 0～4 に分類する。

b) 肝線維化の改善は、NASH CRN の線維化分類で 1 ステージ以上の改善と定義する。「NASH の悪化を伴わない」とは、NAS の肝細胞風船様変性（ballooning 変性）、小葉内炎症又は脂肪化のスコアにベースラインからの増加がみられないことと定義する。

略語：NAS：非アルコール性脂肪性肝疾患活動性スコア、NASH CRN：NASH 臨床研究ネットワーク

セカンダリーエンドポイント

検証的セカンダリーエンドポイント

エンドポイント名	期間	単位
体重の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	%
肝線維化の改善を伴う NASH の消失（あり／なし）[a, b]	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
SF-36「体の痛み」の変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	スコアポイント

a) NASH の消失は、NAS が小葉内炎症 0～1、肝細胞風船様変性（ballooning 変性）なし（0）と定義し、脂肪化の数値は問わない（NASH CRN[1]の基準に基づく）。

b) 肝線維化の改善は、NASH CRN の線維化分類で 1 グレード以上の改善と定義する。

略語：SF-36：Short Form 36 アキュート版 2.0 版、NASH：非アルコール性脂肪肝炎、NASH CRN：NASH 臨床研究ネットワーク

検証的セカンダリーエンドポイントは、米国 FDA により主要なセカンダリーエンドポイントとみなされている。

補足的セカンダリーエンドポイント

エンドポイント名	期間	単位
肝線維化の悪化を伴わない NASH の改善（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う[a]）（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
組織学的所見に基づく肝臓のコラーゲン線維化面積の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
NASH の悪化[b]（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
組織学的所見に基づく肝細胞風船様変性（ballooning 変性）の改善（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
組織学的所見に基づく小葉内炎症の改善（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
組織学的所見に基づく脂肪化の改善（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
肝線維化の悪化を伴わない NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う[a]NASH の消失〔肝細胞風船様変性（ballooning 変性）なし（0）、小葉内炎症（0～1）〕	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数

ベースライン時に F2 の被験者における肝線維化の進展（あり／なし）	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
肝線維化の進展	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	被験者数
Transient Elastography（FibroScan）により測定した肝硬度の変化率 c	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
ELF スコアの変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	対数
ALT の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
AST の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
Transient Elastography（FibroScan）により測定した CAP 値の変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	絶対変化量
FAST スコアの変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	確率（絶対変化量）
PRO-C3 の変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	対数
hsCRP により評価した炎症の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
HbA1c の変化量 [d]	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	%ポイント（絶対変化量）
トリグリセリドの変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
遊離脂肪酸の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
LDL コレステロールの変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
HDL コレステロールの変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコアの変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	スコアポイント
SF-36 の精神的側面の QOL サマリースコアの変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	スコアポイント
NASH-CHECK Abdominal Pain の変化量	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	スコアポイント

a) 2 ポイントの低下のうち少なくとも 1 ポイントは小葉内炎症又は肝細胞風船様変性（ballooning 変性）のいずれかの低下でなければならない。

b) 肝細胞風船様変性（ballooning 変性）、小葉内炎症又は脂肪化の NAS におけるスコア増加と定義する。

c) FibroScan は装置がある治験実施医療機関でのみ評価を実施する。

d) 2 型糖尿病患者を対象とする。

略語：ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CAP：Controlled Attenuation Parameter、ELF：Enhanced Liver Fibrosis、FAST：FibroScan-AST、HDL：高比重リポタンパク、hsCRP：高感度 C 反応性タンパク、LDL：低比重リポタンパク、NAS：NAFLD Activity Score、Pro-C3：III 型コラーゲン形成マーカー、SF-36：Short Form 36 アキュート版 2.0 版

<u>探索的エンドポイント</u>

エンドポイント名	期間	単位
インスリン感受性の変化率（HOMA-IR により評価）[a]	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
TNF-α の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比
IL-1 RA の変化率	無作為割り付け（0 週）から 72 週まで	ベースラインに対する比

a) ベースラインでインスリンの投与を受けていない被験者のみ。

略語：HOMA-IR：homeostatic model assessment‐insulin resistance、TNF-alpha：腫瘍壊死因子α、IL-1 RA：インターロイキン-1 受容体拮抗物質

統計手法：

解析対象集団及び観察期間

以下の解析対象集団及び観察期間を定義する。

解析対象集団	4553 試験 ― Part 1	
	中間段階	最終段階
最大の解析対象集団（FAS）	最初に無作為割り付けされた 800 例。被験者は無作為割り付けされた治療により解析する。 FAS（interim）と記載する。	無作為割り付けされたすべての被験者[a]。被験者は無作為割り付けされた治療により解析する。 FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）と記載する。
安全性解析対象集団（SAS）	いずれかの治験薬に割り付けられ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。被験者は実際に投与を受けた治療により解析する。 Part 1 については SAS（interim）と記載する。	

[a] 国際共同試験の被験者として組み入れられた。

観察期間	説明
In-trial 観察期間	被験者が本治験において評価される期間。各被験者の in-trial 観察期間は無作為割り付け日から以下のうち最も早い日までと定義した： • 事後調査来院（試験終了時来院） • 同意の撤回 • 被験者との最後のコンタクト（追跡不能例） • 死亡
On-treatment 観察期間	被験者が治験薬の投与を受けている期間。On-treatment 観察期間は治験薬の初回投与日から、以下のいずれかの日までと定義した： イベント判定の対象となる事象及び低血糖を含む有害事象については、以下のうちいずれか早い日までの期間とする。 1. 治験薬の最終投与日＋7 週 2. In-trial 観察期間の終了 その他の評価項目については、治験薬の最終投与日＋7 日までの期間とする。

特に記載のない場合は、解析は FAS 及び in-trial 観察期間に基づいて行った。

被験者数の設定及び統計解析

全般的考察

検証的エンドポイントについては、優越性の検定に対し片側 p 値を用い、結果の提示においては、治療効果の推定値と 95%信頼区間を、両側 p 値と併せて提示した。

被験者は、無作為割り付けされた治療の中止及びその他の中間事象の有無に関わらず、治験を継続し、最大の解析対象集団（FAS）に含まれた。パート 1 の治験完了例は投与後 72 週の来院を実施した、又はこの来院の前に死亡した被験者と定義した。

Part 1 のプライマリーエンドポイントに関するデータの収集及び解析における中間事象の取り扱いは、表 1 に記載したとおりである。被験者が同意を撤回した、追跡不能となった、又は追跡中でもエンドポイントが未評価であった場合、欠測データが発生する。生存状況は試験期間を通じて系統的に確認された場合であっても、非致死的なイベント及びその他の評価については、同意撤回後、追跡不能となった後又は治験終了後は系統的に収集することはできない。このため、in-trial 観察期間後に発現したすべてのイベント又は確認されたデータは、特に記載のない限り解析には含めない。

特に記載のない限り、無作為割り付け来院時又は無作為割り付け来院前に得られた最新の測定値をベースライン値と定義した。ベースラインの糖尿病の有無及びベースラインの肝線維化ステージを無作為割り付けでは層別変数、統計解析では因子として用いた。肝線維化ステージに関連する因子は、適格性の判断に用いられた組織学的所見に基づいて規定された。無作為割り付けにおいては、地域による層別化も実施したが、3 つすべての層別変数を解析に用いると小さ過ぎる層が生じるため、推定値が信頼できないものとなる可能性がある。したがって、解析に用いる因子は最も関連性があると考えられる 2 つに限定した。

組織学的エンドポイントは、再評価されたベースラインの肝生検結果とベースライン後の肝生検結果に基づいて導出した。例えば、「NASH の悪化」を伴わない「肝線維化の改善」は、再評価したベースラインのスコアとベースライン後のスコアとの差により判定した。イベント判定の対象となる事象については、イベント判定委員会による評価に基づき発現日が決められた。

COVID-19 の試験への同時参加は中間事象に類似したものとして取り扱った。事前に規定した治療方針 estimand（中間事象の取り扱いを含む）に合わせて、同時参加は治療法の一部とみなした。したがって、予定された統計解析には COVID-19 の試験に参加した被験者から収集したデータが含まれている。試験期間を通じて同時参加の程度を継続的にモニタリングし、同時参加の影響を示唆する新たな臨床的証拠の有無を判断するため評価を行った。必要に応じて、盲検解除前に統計解析計画書において適切な感度分析を事前に規定することとした。

本試験の Part 1 は、統計的検定手順中の Part 1 の検証的エンドポイントにおける優越性の検定を群逐次法に基づいて計画した。エラー消費関数法（error spending approach）によりファミリーワイズの第一種の過誤確率を厳密に制御した。導出された中止境界を参考に、データモニタリング委員会が全体的なリスク・ベネフィット評価を行い、ノボ ノルディスク社に最初の 800 例から得られた Part 1 の結果の盲検を中間段階で解除するよう勧告した。試験の完全性を確保するため、試験の実施に関与しないノボ ノルディスク社外の統計解析担当者が中間段階での解析を実施した。中間段階（投与後 72 週）での最初の 800 例のデータを Part 1 における事前に規定したすべての検証的解析の基盤とした。

中間解析

プライマリーエンドポイント

Part 1

「投与後 72 週時点の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「投与後 72 週時点の NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」の 2 つのプライマリーエンドポイントは、ベースラインの 2 型糖尿病の有無及びベースラインの肝線維化ステージ（F2 又は F3）により 4 つの層に層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により解析した。欠測データは、プラセボ群のデータから補完する多重補完法である reference-based imputation により取り扱った。この方法では、いずれの群においても、結果の観測値を有さない被験者は、観測値を有するプラセボ群の被験者と同じ確率でエンドポイントを達成すると仮定した。投与後 72 週の来院の前に肝関連事象が発現した被験者はノンレスポンダーとして取り扱い、エンドポイントを達成していないものとみなした。

この解析は、技術的には以下の手順で実施した。

1. 4 つの層内で、ノンパラメトリック・ブートストラップ法（復元抽出あり）を用い、欠測値を含まないプラセボ群のデータを 500 組生成した。プラセボ群のデータセットの各組及び各層ごとに、レスポンダーの割合（すなわち、エンドポイントを達成する確率）をその標本で観察された割合によって推定した。
2. 欠測値は、プラセボ群におけるレスポンダーの割合（推定値）によって定義される Bernoulli 分布からの独立した抽出によって補完した。このプロセスをレスポンダーの割合の推定値ごとに繰り返し、500 組の完全データセットを生成した。
3. それぞれの完全データセットについて、レスポンダーの割合の群間の絶対差を、Mantel-Haenszel 推定量[10]及び Sato の標準誤差の推定値[11]により推定した。さらに、レスポンダーの割合の群間の相対差を、Mantel-Haenszel 推定量及び Greenland と Robins の標準誤差の推定値[10]により推定した。Rubin の方法を用いて 500 組の完全データセットにおける群間差の推定値及び標準誤差を統合し、1 つの点推定値、信頼区間及び p 値を算出した。

感度分析

Tipping point 解析

Part 1 においてプライマリーエンドポイントにおける優越性が検証された場合、2-way tipping point 法による感度分析を実施し、補完手順の基盤となる仮定が結論に及ぼす影響を検討した。優越性の検定は、主要な解析方法と同じ方法であるが、プラセボ群で観測されたデータから欠測データを抽出するのではなく、事前に規定したレスポンダーの割合の範囲を用いて各群のレスポンスを抽出し、複数の完全データセットを生成した。各群のレスポンダーの割合の組み合わせは 1%から 99%までの 1%刻みとした。対応する Bernoulli 分布からの無作為抽出のためのシードは、SAS の SYSRANEND マクロ変数を用いて持ち越すことにより規定した。最初のプロシージャを呼び出すシードは 99314553 に設定した。

欠測データをノンレスポンダーとして取り扱う解析

主要な解析方法における欠測データの取り扱いは治療方針ストラテジーに従っている。感度分析として、欠測データを有するすべての被験者を複合ストラテジーに従ってノンレスポンダーに分類する。この解析は、主要な解析手法と同様のベースラインの肝線維化ステージ及びベースラインの糖尿病の有無により層別化した CMH 検定を、単一補完法を用いて行う。

セカンダリーエンドポイント

検証的セカンダリーエンドポイント

Part 1

ベースラインから 72 週までの体重の変化率は、欠測データは unconditional reference-based imputation（copy reference ともいう）による補完法 [13]により取り扱い、共分散分析（ANCOVA）により解析した。。すなわち、欠測データはプラセボ群の被験者から補完した。この解析は以下の手順で実施した。

1. プラセボ群のみのデータに、ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果、ベースラインの体重（kg）を共変量とする ANCOVA モデルを当てはめた。
2. 事後分布からモデルパラメータの値を 500 組抽出した。複製したパラメータ値の組ごとに、このモデルを用いて、ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ、ベースラインの体重に基づき欠測値を補完することにより、完全データセットを生成した。
3. ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする ANCOVA モデルにより、それぞれの完全データセットを別々に解析した。群間差の推定値とその標準誤差を Rubin の方法を用いて統合し、推測を行った。

「投与後 72 週時点の肝線維化の改善を伴う NASH の消失」は二値のプライマリーエンドポイントで使用したものと同じ CMH 検定及び欠測データの多重補完法により解析した。

ベースラインから 72 週までの SF-36「体の痛み」の変化量は連続値のエンドポイントとして、体重の変化率で使用したものと同様の多重補完法による ANCOVA モデルにより解析した。このモデルでは、治療、ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果とし、ベースラインの体重及びベースラインの「体の痛み」スコアを共変量とした。

補足的セカンダリーエンドポイント

二値のセカンダリーエンドポイントは、二値のプライマリーエンドポイントで使用したものと同じ CMH 検定及び欠測データの多重補完法を用いて解析した。

連続値のセカンダリーエンドポイントは、体重の変化率で使用したものと同様の多重補完法による ANCOVA モデルにより解析した。このモデルでは、治療、ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果、ベースラインの体重及びエンドポイントのベースラインの値を共変量とした。ベースラインに対する比として評価する連続値のエンドポイントは、対数変換してから解析した。群間差の推定値は元のスケールに逆変換し、群間比として示した。

探索的エンドポイント

連続値の探索的エンドポイントは体重の変化率で使用したものと同じタイプの多重補完法による ANCOVA モデルにより解析した。このモデルでは、治療、ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ及び糖尿病の有無と肝線維化ステージの交互作用を固定効果、ベースラインの体重及びエンドポイントのベースラインの値を共変量とした。ベースラインに対する比として評価する連続値のエンドポイントは、対数変換してから解析した。群間差の推定値は元のスケールに逆変換し、群間比として示した。

その他の安全性解析

安全性解析はすべて安全性解析対象集団に基づいて行った。標準的な安全性評価（有害事象、安全性に関する臨床検査項目、バイタルサイン等）は主に on-treatment 観察期間を用いて記述的に報告した。

薬物動態及び／又は薬力学的モデリング

有効性及び安全性の評価の補足として、また NASH 患者におけるセマグルチドの推奨用量を裏付けるため、母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析を実施した。まず、母集団薬物動態モデルを用いてセマグルチドの血漿中濃度を解析し、共変量（ベースラインの肝線維化ステージ、ベースラインの体重、年齢、性別、人種、民族、治験薬、注射部位等）がセマグルチドの曝露量に与える影響を定量化した。次に、続いて実施する曝露-反応解析のため、定常状態における平均濃度のモデルに基づく推定値を被験者ごとに算出した。関連する有効性及び安全性のエンドポイントは、定常状態の平均濃度に関連するものであり、モデルに基づく解析で検討した。

解析には薬物動態評価の検体を採取した本試験の被験者及び第 2 相試験（NN9931-4492 及び NN9931-4296）のデータを含めた。最初のデータベース固定前に、解析の詳細を記載したモデリング解析計画書を作成した。

中間解析に関する追加の情報

本報告書における中間段階での Part 1 の結果を評価するために実施した中間解析は 1 回である。ノボ ノルディスク社での盲検解除時には、承認申請の準備及び申請資料作成のため、ノボ ノルディスク社の少数のスタッフに対して被験者レベルのデータの盲検を解除した。盲検解除された投与群への割り付け内容の閲覧が可能であった担当者は、その後は継続中の治験の実施に関与しないものとする。盲検解除された被験者レベルのデータへのアクセスは IT を利用したシステム及び手順で制御し、文書に記録した。

中間解析は、中間評価のチャーターに明記された規則及び手順に従った。

中国では、すべての中国人被験者が投与後 72 週に達した時点で一貫性を評価する解析を実施する予定である。

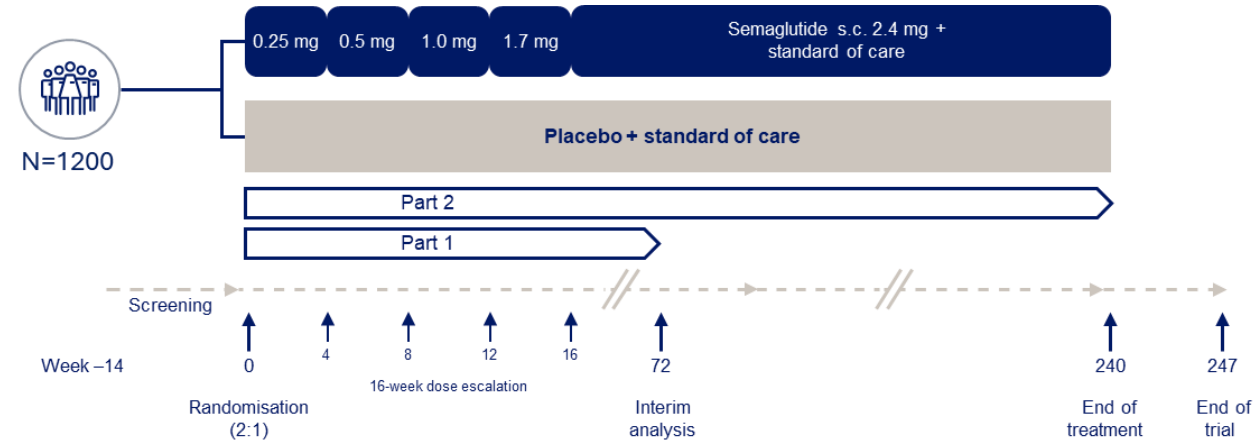
中間解析の結果に基づく治験のアダプテーションは行わない。

治験方法：

本試験は、F2 又は F3 の NASH 患者を対象として（F2 の被験者の上限は約 20%とする）、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与とプラセボを比較する無作為割り付け、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験である。

各被験者の治験期間は約 261 週間（約 5 年）である。本試験は、約 14 週間のスクリーニング期間と、それに続く無作為割り付け及び 240 週間の投与期間で構成される。投与期間は 16 週間の用量漸増期間と、それに続く維持期間で構成される。事後調査期間は 7 週間とする。治験デザインを図 1 に示す。

図 2　　治験デザイン



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

本試験は、目的及びエンドポイントの異なる 2 つのパートで構成される。Part 1 の目的は、標準治療への追加療法としてのセマグルチドの投与後 72 週時点での肝組織学的所見の改善におけるセマグルチド 2.4 mg 皮下投与の治療効果を検証することであった。Part 2 の目的は、標準治療への追加療法としてのセマグルチドの投与後 240 週時点での肝関連事象の発現リスクの低下におけるセマグルチド 2.4 mg 皮下投与の治療効果を検証することである。

本試験の Part 1 では、統計的検定において Part 1 のエンドポイントに関する（プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の）優越性を検証するため群逐次デザインを採用した。群逐次デザインでは中間段階（無作為割り付けされた最初の 800 例を含む）と最終段階（無作為割り付けされた 1,197 例すべてを含む）を設定した。

合計 7,600 例の被験者をスクリーニングし、1,197 例を治験薬に無作為に割り付けた。適格な被験者をセマグルチド皮下投与群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付けた。無作為割り付けにおいては、スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無〔2 型糖尿病の病歴及び／又は HbA1c≧48 mmol/mol（≧6.5%）と定義〕、肝線維化ステージ（F2 又は F3）及び地域（日本、日本以外の東アジア又はその他の国）により層別化した。セマグルチド皮下投与群及びプラセボ群のいずれにおいても、目標用量に到達するまで用量漸増を実施した（図 1）。

被験者は無作為割り付けから 72 週時点までに 10 回来院を行った。被験者は治験期間を通じて継続して治験薬の投与を受ける。ただし、被験者又は治験責任医師が治験薬投与の中止を決定した場合、被験者が治験への参加を中止した場合、中止基準に合致した場合又は被験者が死亡した場合はこの限りではない。無作為割り付けされたすべての被験者のアウトカムデータを収集するよう尽力する。

いずれの被験者においても、治験前に実施された肝生検又は無作為割り付け前に実施された治験に関連する肝生検の結果が得られている必要があった。72 週より前に肝関連事象が確認されていない限り、すべての被験者が 72 週（Part 1 の終了）時に肝生検を実施した。

本試験は独立した外部のデータモニタリング委員会により監視された。データモニタリング委員会は、安全性モニタリングを適切に実施することができるよう、本試験で収集したデータを非盲検下で確認した。データモニタリング委員会は Part 1 の群逐次デザインにおける中間段階で中間結果の評価も行った。また、外部のイベント判定委員会は、選択されたイベントを独立して盲検下で継続的に判定した（する）。

本治験総括報告書中間報告には、72 週時点（Part 1 の中間段階）で肝生検を実施した最初の無作為割り付け例である 800 例のデータが得られたことから、事前に予定された中間解析の結果を記載する。1,195 例の被験者が安全性解析対象集団（SAS）に含まれた。

計画及び解析された被験者数：

1,197 例の被験者を 2：1 の割合で無作為に割り付け、1,195 例に治験薬を投与した（図 1）。Part 1 では 799 例に治験薬を投与した〔FAS（interim）〕。標準治療への追加療法として、533 例にセマグルチド 2.4 mg を皮下投与し、266 例にプラセボを投与した。

72 週時点で 695 例（86.9%）が治験薬の投与を継続していた（Part 1 の投与完了例）。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

以下のすべての基準を満たす被験者のみを本試験の適格例とした。

1. 同意取得時点で 18 歳以上の被験者
2. ベースライン時に実施された肝生検の病理専門医による中央評価から NASH の組織学的エビデンスが得られた被験者。ベースラインの肝生検はスクリーニング来院（来院 1）前 180 日以内に実施された過去の肝生検でも可とする。
3. ベースライン時に実施された肝生検の病理専門医による中央評価から肝線維化ステージが 2 又は 3〔NASH Clinical Research Network（NASH CRN）の分類に基づく〕の組織学的エビデンスが得られた被験者
4. ベースライン時に実施された肝生検の病理専門医による中央評価により、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（ballooning 変性）のいずれのスコアも 1 以上であった被験者

主な除外基準：

以下のいずれかの基準に該当する被験者は本試験から除外した。

1. 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）以外の慢性肝疾患の原因を有する被験者
2. スクリーニング（来院 2A）時に B 型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）陽性、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性又は C 型肝炎ウイルス核酸（HCV RNA）陽性である被験者、又はスクリーニング（来院 2A）前 2 年以内に HCV RNA 又は HBsAg の検査結果が陽性であった被験者
3. 無作為割り付け時に腹水、静脈瘤出血、肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎又は肝移植の併発又は既往歴のある被験者

4. アルコールの過剰摂取（エタノール摂取量で女性では 20 g/日、男性では 30 g/日を超える場合）又はアルコール依存症〔Alcohol Use Disorders Identification Test（AUDIT）質問票により評価〕の被験者、又はそれらの疑いがある被験者
5. スクリーニング（来院 2A）前 90 日以内に投与されたビタミン E（800 IU/日以上）、ピオグリタゾン又は NASH の治療で承認された治療薬の投与量が安定していない被験者[1]。さらに、スクリーニングから 90 日より前に実施した肝生検の結果を有する被験者においては、肝生検の実施時からスクリーニングまで治療薬の投与量が安定していなければならない。
6. スクリーニング（来院 2A）前 90 日以内に GLP-1 受容体作動薬の投与を受けた被験者。さらに、スクリーニングから 90 日より前に実施した肝生検の結果を有する被験者においては、肝生検の実施時からスクリーニング（来院 2A）まで GLP-1 受容体作動薬による治療を受けた場合。
7. スクリーニング（来院 2A）前 90 日以内に投与された血糖降下薬（GLP-1 受容体作動薬を除く）、脂質降下薬又は体重減少薬の投与量が安定していない被験者（治験責任医師の判断による）。さらに、スクリーニングから 90 日より前に実施した肝生検の結果を有する被験者においては、肝生検の実施時からスクリーニングまで治療薬の投与量が安定していなければならない（治験責任医師の判断による）

治験薬、用量及び投与方法：

投与した治験薬を表 2 及び表 3 に示す。

本試験では単回投与用ペン型注入器（以下、DV3396 ペン型注入器）と複数回投与ペン型注入器（以下、PDS290 ペン型注入器）の 2 種類のペン型注入器を提供した。

DV3396 ペン型注入器の使用を開始した被験者

DV3396 ペン型注入器の使用を開始した被験者は、用量を減量又は投与を中断しない限り、治験期間を通じてその使用を継続した。

PDS290 ペン型注入器の使用を開始した被験者

PDS290 ペン型注入器の使用を開始した被験者は、用量を減量又は投与を中断しない限り、治験期間を通じてその使用を継続した。

治験薬（IMP）

表 2 及び表 3 に記載したすべての薬剤を治験薬とみなす。

表 2　　ノボ ノルディスク社が提供する治験薬 [a]

Trial product name	Dose	Dosage form	Route of administration	Dosing instructions	Delivery device
Semaglutide D 0.5 mg/mL DV3396	0.25 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.5 mL DV3396 single-dose pen-injector
Semaglutide D 1.0 mg/mL DV3396	0.50 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.5 mL DV3396 single-dose pen-injector
Semaglutide D 2.0 mg/mL DV3396	1.0 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.5 mL DV3396 single-dose pen-injector
Semaglutide placebo Ia	N/A	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.5 mL DV3396 single-dose pen-injector
Semaglutide D 2.27 mg/mL DV3396	1.7 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.75 mL DV3396 single-dose pen-injector
Semaglutide D 3.2 mg/mL DV3396	2.4 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.75 mL DV3396 single-dose pen-injector

[1] 規定された期間の 1 日投与量に変更がない場合、投与量が安定しているとみなす。先発医薬品及び後発医薬品への変更は、1 日投与量に変更がない場合に限り許容される。

Semaglutide placebo Ib	N/A	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	0.75 mL DV3396 single-dose pen-injector

[a]: to all countries except China
Abbreviation: N/A = not applicable

表 3　　ノボ ノルディスク社が提供する治験薬

Trial product name	**Dose**	**Dosage form**	**Route of administration**	**Dosing instructions**	**Delivery device**
Semaglutide B 0.68 mg/mL PDS290	0.25 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	1.5 mL PDS290 pen-injector
Semaglutide B 1.34 mg/mL PDS290	0.50 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	1.5 mL PDS290 pen-injector
Semaglutide placebo	N/A	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	1.5 mL PDS290 pen-injector
Semaglutide B 1.34 mg/mL PDS290	1.0 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	3 mL PDS290 pen-injector
Semaglutide B 2.27 mg/mL PDS290	1.7 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	3 mL PDS290 pen-injector
Semaglutide B 3.2 mg/mL PDS290[a]	2.4 mg	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	3 mL PDS290 pen-injector
Semaglutide placebo	N/A	Solution for injection	Subcutaneous	Once weekly	3 mL PDS290 pen-injector

[a] After having reached V8 (week 16), only semaglutide B 3.2 mg/mL or corresponding semaglutide placebo will be dispensed.
Abbreviation: N/A = not applicable

投与期間：
本試験の治験薬投与期間は合計 240 週間とする（Part 2）。本治験総括報告書概要には、無作為割り付けされた最初の 800 例における 72 週間の治験薬投与後の Part 1（interim）の結果について記載する。

結果の要約及び結論

人口統計学的特性及び他のベースライン特性

最初の 800 例の人口統計学的特性及び他のベースライン特性を下表に示す。

表 4　　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）－要約－FAS（interim）

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	534		266		800	
Age group (years)						
18<= to <45	77	(14.4)	49	(18.4)	126	(15.8)
45<= to <65	319	(59.7)	153	(57.5)	472	(59.0)
65<=	138	(25.8)	64	(24.1)	202	(25.3)
Sex						
Female	313	(58.6)	144	(54.1)	457	(57.1)
Male	221	(41.4)	122	(45.9)	343	(42.9)
Race						
American Indian or Alaska Native	[redacted]					
Asian	142	(26.6)	74	(27.8)	216	(27.0)
Black or African American	3	(0.6)	2	(0.8)	5	(0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White	361	(67.6)	179	(67.3)	540	(67.5)
Other	19	(3.6)	10	(3.8)	29	(3.6)
Missing	7	(1.3)	1	(0.4)	8	(1.0)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	95	(17.8)	51	(19.2)	146	(18.3)
Not Hispanic or Latino	420	(78.7)	212	(79.7)	632	(79.0)
Not Reported	15	(2.8)	2	(0.8)	17	(2.1)
Missing	4	(0.7)	1	(0.4)	5	(0.6)
Region						
Asia	132	(24.7)	69	(25.9)	201	(25.1)
Europe	143	(26.8)	59	(22.2)	202	(25.3)
North America	183	(34.3)	97	(36.5)	280	(35.0)
South America	41	(7.7)	22	(8.3)	63	(7.9)
Other	35	(6.6)	19	(7.1)	54	(6.8)
BMI group (kg/m^2)						
<25	36	(6.7)	17	(6.4)	53	(6.6)
25<= to <30	116	(21.7)	48	(18.0)	164	(20.5)
30<= to <35	173	(32.4)	79	(29.7)	252	(31.5)
35<=	209	(39.1)	121	(45.5)	330	(41.3)
Missing	[redacted]					
Type 2 diabetes						
Yes	296	(55.4)	151	(56.8)	447	(55.9)
No	238	(44.6)	115	(43.2)	353	(44.1)
Lean NASH						
Yes	14	(2.6)	8	(3.0)	22	(2.8)
No	513	(96.1)	256	(96.2)	769	(96.1)
Missing	7	(1.3)	2	(0.8)	9	(1.1)
Trial product pen-injector						
DV3396	475	(89.0)	234	(88.0)	709	(88.6)
PDS290	58	(10.9)	32	(12.0)	90	(11.3)
Childbearing potential (only females)						
Yes	59	(11.0)	23	(8.6)	82	(10.3)
No	254	(47.6)	121	(45.5)	375	(46.9)
Smoking status						
Current Smoker	57	(10.7)	25	(9.4)	82	(10.3)
Previous Smoker	157	(29.4)	77	(28.9)	234	(29.3)
Never Smoked	320	(59.9)	163	(61.3)	483	(60.4)
Any of obesity, type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia*						
0	[redacted]					
1	17	(3.2)	7	(2.6)	24	(3.0)
2	64	(12.0)	25	(9.4)	89	(11.1)
3	181	(33.9)	90	(33.8)	271	(33.9)
4	272	(50.9)	143	(53.8)	415	(51.9)

Classification of eGFR-CKD (mL/min/1.73m2)			
<30	[redacted]		
30<= to <60	19 (3.6)	6 (2.3)	25 (3.1)
60<= to <90	135 (25.3)	66 (24.8)	201 (25.1)
90<=	379 (71.0)	193 (72.6)	572 (71.5)
Missing	[redacted]		
Right Eye Ophthalmoscopy			
Normal	219 (41.0)	113 (42.5)	332 (41.5)
Abnormal NCS	75 (14.0)	37 (13.9)	112 (14.0)
Abnormal CS	9 (1.7)	4 (1.5)	13 (1.6)
Missing	231 (43.3)	112 (42.1)	343 (42.9)
Left Eye Ophthalmoscopy			
Normal	218 (40.8)	116 (43.6)	334 (41.8)
Abnormal NCS	76 (14.2)	33 (12.4)	109 (13.6)
Abnormal CS	9 (1.7)	5 (1.9)	14 (1.8)
Missing	231 (43.3)	112 (42.1)	343 (42.9)
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	169 (31.6)	81 (30.5)	250 (31.3)
3	365 (68.4)	185 (69.5)	550 (68.8)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ishak Fibrosis Score (0-6)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	[redacted]		
2	164 (30.7)	80 (30.1)	244 (30.5)
3	162 (30.3)	105 (39.5)	267 (33.4)
4	139 (26.0)	64 (24.1)	203 (25.4)
5	67 (12.5)	17 (6.4)	84 (10.5)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	[redacted]		
Fib-4 Score			
Fib-4 < 1	100 (18.7)	50 (18.8)	150 (18.8)
1.00 <= Fib-4 < 1.30	73 (13.7)	52 (19.5)	125 (15.6)
1.30 <= Fib-4 < 2.67	272 (50.9)	115 (43.2)	387 (48.4)
2.67 <= Fib-4	75 (14.0)	44 (16.5)	119 (14.9)
Missing	14 (2.6)	5 (1.9)	19 (2.4)
Steatosis (0-3)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	187 (35.0)	103 (38.7)	290 (36.3)
2	238 (44.6)	126 (47.4)	364 (45.5)
3	109 (20.4)	37 (13.9)	146 (18.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lobular inflammation (0-3)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	205 (38.4)	116 (43.6)	321 (40.1)
2	315 (59.0)	142 (53.4)	457 (57.1)
3	14 (2.6)	8 (3.0)	22 (2.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Portal inflammation			
None	14 (2.6)	7 (2.6)	21 (2.6)
Mild	184 (34.5)	78 (29.3)	262 (32.8)
Minimal	248 (46.4)	138 (51.9)	386 (48.3)
Moderate	78 (14.6)	39 (14.7)	117 (14.6)
Severe	10 (1.9)	4 (1.5)	14 (1.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatocyte ballooning (0-2)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	220 (41.2)	100 (37.6)	320 (40.0)
2	314 (58.8)	166 (62.4)	480 (60.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NAFLD Activity Score (0-8)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	173 (32.4)	94 (35.3)	267 (33.4)
5	201 (37.6)	98 (36.8)	299 (37.4)
6	104 (19.5)	64 (24.1)	168 (21.0)
7	54 (10.1)	8 (3.0)	62 (7.8)
8	2 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase			
<= 1xULN	235 (44.0)	116 (43.6)	351 (43.9)
> 1xULN to <=3xULN	280 (52.4)	138 (51.9)	418 (52.3)
> 3xULN to <=5xULN	19 (3.6)	12 (4.5)	31 (3.9)
> 5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase			
<= 1xULN	125 (23.4)	60 (22.6)	185 (23.1)
> 1xULN to <=3xULN	367 (68.7)	185 (69.5)	552 (69.0)
> 3xULN to <=5xULN	42 (7.9)	20 (7.5)	62 (7.8)
> 5xULN	[redacted]		
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline phosphatase			
<= 1xULN	510 (95.5)	254 (95.5)	764 (95.5)
> 1xULN to <=2xULN	23 (4.3)	12 (4.5)	35 (4.4)
> 2xULN	[redacted]		
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, CS: Abnormal clinically significant, N: Number of subjects, NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NCS: Abnormal not clinically significant, eGFR: Estimated glomerular filtration rate. *: Criteria according to Rinella et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature, except for hypertension and dyslipidemia with hypertension defined as having medical history of hypertension or receiving antihypertensive concomitant treatment. Dyslipidemia defined as having medical history of dyslipidemia, receiving lipid-lowering concomitant medication, or baseline measurements with triglycerides >=1.7 mmol/L or HDL cholesterol <= 1.0 mmol/L (Male) or <=1.3 mmol/L (Female).

有効性の結果：

プライマリーエンドポイント及びすべての検証的セカンダリーエンドポイント（SF-36「体の痛み」の変化量を除く）におけるセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

- 以下について 2 つのプライマリーエンドポイントにおける投与後 72 週時点でのセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（感度分析により支持）。
  - 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群 62.9%、プラセボ群 34.3%であった〔群間差の推定値：28.65（95%信頼区間：21.09;36.21）、p<0.0001〕。
  - NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群 36.8%、プラセボ群 22.4%であった〔群間差の推定値：14.39（95%信頼区間：7.51;21.27）、p<0.0001〕。
- セマグルチド 2.4 mg は肝線維化の改善を伴う NASH の消失の達成においてプラセボに対して優越性を示した。
- 肝線維化に関連する非侵襲的検査値〔ELF、肝硬度、PRO-C3〕及び NASH の疾患活動性（CAP、ALT、AST、FAST）はいずれも、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。
- 心血管代謝リスク因子（体重、HbA1c、脂質プロファイル及び hsCRP）はプラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により統計的に有意に改善した。
- SF-36「体の痛み」については、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により統計的に有意に改善したが（p=0.0488）、優越性は検証されなかった。

安全性の結果：

4553 試験の中間解析〔SAS（interim）〕におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルはこれまでのセマグルチドの臨床試験で認められたものと一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。

- 胃腸障害の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群で多かった（セマグルチド群：1.6%及びプラセボ群：0.5%）。

- 胃腸障害の有害事象により治験への参加を中止した被験者は、セマグルチドの他の臨床試験と比較して、4553 試験では少なかった。
- 重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で同様であった（セマグルチド群：13.0%及びプラセボ群：12.9%）。
- 評価した注目すべき安全性領域において予測できない所見は認められなかった。
- セマグルチド 2.4 mg に関して肝臓に関連する安全性の懸念は認められなかった。

結論：

プライマリーエンドポイント及びすべての検証的セカンダリーエンドポイント（SF-36「体の痛み」の変化量を除く）におけるセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

4553 試験の中間解析におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルはこれまでのセマグルチドの臨床試験で認められたものと一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。

- 以下について 2 つのプライマリーエンドポイントにおける投与後 72 週時点でのセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（感度分析により支持）。
  - 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合はセマグルチド 2.4 mg 群 62.9%、プラセボ群 34.3%であった〔群間差の推定値：28.65（95%信頼区間：21.09;36.21）、p<0.0001〕
  - NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群 36.8%、プラセボ群 22.4%であった〔群間差の推定値：14.39（95%信頼区間：7.51;21.27）、p<0.0001〕。
- セマグルチド 2.4 mg は NASH の消失及び肝線維化の改善の達成においてプラセボに対して優越性を示した。
- 肝線維化に関連する非侵襲的検査値及び NASH の疾患活動性はいずれも、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。
- 心血管代謝リスク因子はいずれもプラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。
- SF-36「体の痛み」については、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により統計的に有意に改善したが（p=0.0488）、優越性は検証されなかった。
- 4553 試験の中間解析におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルはこれまでのセマグルチドの臨床試験で認められたものと一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。

報告書作成日及び版番号：

2025 年 1 月 30 日、第 1.0 版

本試験は、ヘルシンキ宣言、ICH-GCP（必須文書の保管を含む）、FDA 21 CFR 312.120、その他適用される法律及び規則を遵守して実施された。ここに記載した情報は、本報告書の cut-off date 時点で入手可能であったデータを反映したものであり、正確であることが確認されている。

2.7.6.4.2　　有害事象（全集団）に関する表

4553 試験の有害事象（全集団）に関する表を示す。

2.7.6.4.3　　有害事象（日本人集団）に関する表

4553 試験の有害事象（日本人集団）に関する表を示す。

参考文献

1. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41(6):1313-21, doi:10.1002/hep.20701
2. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology 2018;67(1):123-133, doi:10.1002/hep.29466
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2018;15(1):11-20, doi:10.1038/nrgastro.2017.109
4. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. Hepatology 2011;54(4):1208-16, doi:10.1002/hep.24491
5. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 2015;61(5):1547-54, doi:10.1002/hep.27368
6. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015;149(2):389-97.e10, doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043
7. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017;65(5):1557-1565, doi:10.1002/hep.29085
8. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology 2010;51(2):595-602, doi:10.1002/hep.23314
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64(6):1388-402, doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
10. Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics 1985;41(1):55-68
11. Sato, T. On the variance estimator for the Mantel-Haenszel risk difference (letter). Biometrics 1989;Volume 45(Issue 4):1323 -1324
12. Carpenter JR, Roger JH, Kenward MG. Analysis of longitudinal trials with protocol deviation: a framework for relevant, accessible assumptions, and inference via multiple imputation. J Biopharm Stat 2013;23(6):1352-71, doi:10.1080/10543406.2013.834911

Table of contents

Page

1: Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)....3

2: Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)....33

3: Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)....40

4: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)....42

5: Severe adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)....51

Displays of adverse events

1: Adverse even s by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg						Placebo					
	N	(%)	PYI	I	E	R	N	(%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	800						395					
Observation time (years)	1335.3						627.0					
Events	690	(86.3)	219.6	314.2	5436	407.1	311	(78.7)	177.0	175.7	1900	303.0
胃腸障害	556	(69.5)	450.9	123.3	2479	185.7	185	(46.8)	386.9	47.8	453	72.2
悪心	289	(36.1)	857.1	33.7	761	57.0	49	(12.4)	554.0	8.8	80	12.8
下痢	214	(26.8)	1013.2	21.1	338	25.3	48	(12.2)	572.6	8.4	61	9.7
便秘	177	(22.1)	1076.3	16.4	213	16.0	31	(7.8)	585.2	5.3	37	5.9
嘔吐	148	(18.5)	1127.2	13.1	218	16.3	22	(5.6)	596.2	3.7	25	4.0
腹痛	70	(8.8)	1226.9	5.7	93	7.0	31	(7.8)	591.7	5.2	41	6.5
上腹部痛	62	(7.8)	1235.8	5.0	73	5.5	28	(7.1)	590.3	4.7	34	5.4
消化不良	61	(7.6)	1246.4	4.9	109	8.2	11	(2.8)	619.6	1.8	14	2.2
腹部膨満	60	(7.5)	1245.5	4.8	234	17.5	14	(3.5)	611.2	2.3	17	2.7
胃食道逆流性疾患	59	(7.4)	1242.3	4.7	74	5.5	6	(1.5)	620.5	1.0	6	1.0
おくび	42	(5.3)	1278.0	3.3	49	3.7	3	(0.8)	622.8	0.5	3	0.5
鼓腸	29	(3.6)	1296.4	2.2	45	3.4	10	(2.5)	612.5	1.6	10	1.6
腹部不快感	24	(3.0)	1298.1	1.8	36	2.7	11	(2.8)	616.7	1.8	12	1.9
痔核	12	(1.5)	1320.5	0.9	12	0.9	8	(2.0)	618.8	1.3	8	1.3
胃腸障害	10	(1.3)	1321.6	0.8	10	0.7	2	(0.5)	624.1	0.3	2	0.3
慢性胃炎	9	(1.1)	1324.0	0.7	10	0.7	5	(1.3)	617.2	0.8	5	0.8
胃炎	8	(1.0)	1320.7	0.6	8	0.6	4	(1.0)	622.6	0.6	4	0.6
胃排出不全	8	(1.0)	1325.7	0.6	9	0.7	1	(0.3)	626.9	0.2	1	0.2
過敏性腸症候群	7	(0.9)	1323.9	0.5	8	0.6	1	(0.3)	624.4	0.2	1	0.2
大腸ポリープ	7	(0.9)	1328.7	0.5	8	0.6	5	(1.3)	623.5	0.8	5	0.8
齲歯	7	(0.9)	1326.7	0.5	7	0.5	4	(1.0)	622.5	0.6	4	0.6
下腹部痛	6	(0.8)	1328.3	0.5	6	0.4	3	(0.8)	622.5	0.5	3	0.5
食中毒	6	(0.8)	1325.9	0.5	6	0.4	4	(1.0)	623.9	0.6	4	0.6
嚥下障害	6	(0.8)	1328.9	0.5	6	0.4	2	(0.5)	624.9	0.3	2	0.3
口内乾燥	5	(0.6)	1329.4	0.4	9	0.7	6	(1.5)	623.2	1.0	6	1.0
歯痛	5	(0.6)	1326.2	0.4	5	0.4	7	(1.8)	618.9	1.1	7	1.1
大腸炎	5	(0.6)	1331.1	0.4	5	0.4	1	(0.3)	626.6	0.2	1	0.2
食道炎	[redacted]											
心窩部不快感	4	(0.5)	1330.8	0.3	4	0.3	1	(0.3)	625.3	0.2	1	0.2
裂孔ヘルニア	4	(0.5)	1328.9	0.3	4	0.3	1	(0.3)	626.1	0.2	1	0.2
胃ポリープ	[redacted]											

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
痔出血	3 (0.4)	1329.8	0.2	4	0.3	2 (0.5)	625.9	0.3	2	0.3
直腸出血	3 (0.4)	1328.5	0.2	4	0.3	2 (0.5)	626.7	0.3	2	0.3
排便回数増加	3 (0.4)	1329.8	0.2	3	0.2	3 (0.8)	621.8	0.5	3	0.5
レッチング	[redacted]									
胃腸音異常										
逆流性胃炎										
急性膵炎	2 (0.3)	1334.8	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
虚血性大腸炎	[redacted]									
憩室	2 (0.3)	1333.2	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.8	0.2	1	0.2
血便排泄	2 (0.3)	1333.0	0.2	2	0.1	2 (0.5)	621.9	0.3	2	0.3
口の錯感覚	[redacted]									
好酸球性食道炎										
硬便										
歯の知覚過敏										
痔瘻										
小腸炎	2 (0.3)	1334.6	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
腸憩室	[redacted]									
直腸ポリープ										
吐き戻し										
便習慣変化	2 (0.3)	1331.6	0.2	3	0.2	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
便通不規則	[redacted]									
流涎過多										
鼠径ヘルニア	2 (0.3)	1332.3	0.2	2	0.1	2 (0.5)	623.6	0.3	2	0.3
びらん性胃炎	1 (0.1)	1332.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.4	0.2	1	0.2
びらん性食道炎	[redacted]									
イレウス										
クローン病	1 (0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	2	0.3
バレット食道	[redacted]									
マロリー・ワイス症候群										
メレナ										
異常便										
胃酸過多										
胃食道括約筋機能不全										
胃穿孔										
胃潰瘍										
下部消化管出血										
気腹										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N	(%)	PYI	I	E	R	Placebo N	(%)	PYI	I	E	R
血性下痢	[redacted]											
口の感覚鈍麻												
口角口唇炎												
口腔内痛	1	(0.1)	1332.6	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.3	0.2	1	0.2
口腔内潰瘍形成	1	(0.1)	1333.5	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.4	0.2	1	0.2
口内炎	1	(0.1)	1335.2	0.1	1	<0.1	2	(0.5)	624.8	0.3	2	0.3
歯の脱落	[redacted]											
歯肉腫脹												
歯肉痛												
十二指腸胃逆流												
十二指腸炎	1	(0.1)	1334.1	0.1	1	<0.1	2	(0.5)	624.5	0.3	2	0.3
十二指腸潰瘍	[redacted]											
食道狭窄												
食道静脈瘤	1	(0.1)	1334.6	0.1	1	<0.1	2	(0.5)	625.5	0.3	3	0.5
食道痙攣	1	(0.1)	1332.6	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.9	0.2	1	0.2
唾液管閉塞	[redacted]											
唾液腺結石												
腸炎	1	(0.1)	1333.3	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.1	0.2	2	0.3
腸上皮化生	[redacted]											
腸閉塞	1	(0.1)	1333.8	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.7	0.2	1	0.2
直腸炎	[redacted]											
直腸病変												
吐血	1	(0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.9	0.2	1	0.2
内臓下垂	[redacted]											
排便困難	1	(0.1)	1334.4	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.9	0.2	1	0.2
非感染性歯肉炎	[redacted]											
腹部ヘルニア												
末端回腸炎												
良性膵高酵素血症												
裂肛	1	(0.1)	1332.5	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.9	0.2	1	0.2
肛門失禁	[redacted]											
肛門周囲痛	1	(0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.3	0.2	1	0.2
膵炎	1	(0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.9	0.2	1	0.2
膵臓障害	[redacted]											
膵嚢胞	1	(0.1)	1335.3	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.7	0.2	1	0.2
胃粘膜病変	[redacted]											
吸収不良												

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
口腔そう痒症	[redacted]									
口腔障害										
高ガストリン血症										
歯の侵食										
歯肉出血										
消化性潰瘍										
胆汁酸吸収不良										
直腸脱										
軟便										
排便回数減少										
白色便										
腹膜垂炎										
嚥下痛										
膵管拡張										
膵不全										
臍ヘルニア										
感染症および寄生虫症	357 (44.6)	818.2	43.6	685	51.3	184 (46.6)	377.9	48.7	390	62.2
ＣＯＶＩＤ－１９	132 (16.5)	1125.0	11.7	144	10.8	74 (18.7)	525.0	14.1	80	12.8
上咽頭炎	54 (6.8)	1274.9	4.2	62	4.6	28 (7.1)	589.2	4.8	42	6.7
尿路感染	42 (5.3)	1282.7	3.3	55	4.1	24 (6.1)	601.6	4.0	33	5.3
上気道感染	36 (4.5)	1292.5	2.8	39	2.9	20 (5.1)	607.7	3.3	34	5.4
胃腸炎	32 (4.0)	1299.6	2.5	34	2.5	7 (1.8)	619.0	1.1	7	1.1
インフルエンザ	30 (3.8)	1304.3	2.3	33	2.5	13 (3.3)	618.5	2.1	13	2.1
気管支炎	15 (1.9)	1315.1	1.1	18	1.3	15 (3.8)	611.7	2.5	16	2.6
下気道感染	12 (1.5)	1316.9	0.9	15	1.1	2 (0.5)	625.1	0.3	8	1.3
帯状疱疹	11 (1.4)	1320.9	0.8	11	0.8	3 (0.8)	623.5	0.5	3	0.5
副鼻腔炎	11 (1.4)	1322.1	0.8	13	1.0	21 (5.3)	605.0	3.5	25	4.0
耳感染	10 (1.3)	1321.9	0.8	10	0.7	2 (0.5)	626.2	0.3	2	0.3
肺炎	9 (1.1)	1323.3	0.7	9	0.7	6 (1.5)	621.3	1.0	8	1.3
膀胱炎	9 (1.1)	1323.7	0.7	13	1.0	5 (1.3)	620.9	0.8	5	0.8
結膜炎	8 (1.0)	1326.5	0.6	8	0.6	5 (1.3)	622.6	0.8	5	0.8
外耳炎	7 (0.9)	1330.2	0.5	9	0.7	1 (0.3)	624.8	0.2	2	0.3
腟感染	7 (0.9)	1328.9	0.5	7	0.5	2 (0.5)	626.4	0.3	2	0.3
ウイルス性胃腸炎	6 (0.8)	1327.7	0.5	8	0.6	4 (1.0)	624.8	0.6	4	0.6
コロナウイルス感染	6 (0.8)	1329.6	0.5	6	0.4	7 (1.8)	619.9	1.1	8	1.3
咽頭炎	6 (0.8)	1329.4	0.5	6	0.4	4 (1.0)	622.0	0.6	4	0.6

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
憩室炎	6 (0.8)	1326.0	0.5	9	0.7	1 (0.3)	625.2	0.2	1	0.2
蜂巣炎	6 (0.8)	1324.3	0.5	8	0.6	5 (1.3)	619.1	0.8	5	0.8
ウイルス性気道感染	5 (0.6)	1329.3	0.4	9	0.7	2 (0.5)	624.4	0.3	2	0.3
歯感染	5 (0.6)	1327.7	0.4	6	0.4	2 (0.5)	623.5	0.3	2	0.3
鼻炎	5 (0.6)	1328.3	0.4	5	0.4	3 (0.8)	624.1	0.5	3	0.5
ウイルス感染	4 (0.5)	1328.9	0.3	4	0.3	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
真菌感染	4 (0.5)	1332.7	0.3	4	0.3	2 (0.5)	624.4	0.3	3	0.5
ウイルス性上気道感染	[redacted]									
ダニ皮膚炎										
ヘリコバクター感染										
気管炎	3 (0.4)	1330.8	0.2	4	0.3	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
気道感染	3 (0.4)	1331.6	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
口腔ヘルペス	3 (0.4)	1331.3	0.2	4	0.3	3 (0.8)	621.7	0.5	3	0.5
歯周炎	3 (0.4)	1332.4	0.2	4	0.3	1 (0.3)	624.5	0.2	1	0.2
歯肉炎	3 (0.4)	1331.6	0.2	4	0.3	4 (1.0)	620.5	0.6	4	0.6
歯膿瘍	3 (0.4)	1330.6	0.2	4	0.3	1 (0.3)	625.6	0.2	1	0.2
腎感染	[redacted]									
虫垂炎										
爪真菌症										
乳房膿瘍										
麦粒腫	3 (0.4)	1330.8	0.2	4	0.3	3 (0.8)	626.6	0.5	3	0.5
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	[redacted]									
ノロウイルス性胃腸炎										
ヘルペスウイルス感染										
ライノウイルス感染										
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.3)	1333.6	0.1	3	0.2	2 (0.5)	624.7	0.3	2	0.3
外陰部炎	2 (0.3)	1332.8	0.2	2	0.1	1 (0.3)	624.7	0.2	1	0.2
細菌性結膜炎	[redacted]									
術後創感染										
腎盂腎炎										
中耳炎	2 (0.3)	1333.5	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
皮下組織膿瘍	2 (0.3)	1333.9	0.1	3	0.2	2 (0.5)	625.4	0.3	2	0.3
皮膚感染	2 (0.3)	1332.5	0.2	2	0.1	2 (0.5)	626.4	0.3	2	0.3
毛包炎	[redacted]									
肛門膿瘍	2 (0.3)	1334.7	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.1	0.2	1	0.2
せつ	1 (0.1)	1333.1	0.1	2	0.1	3 (0.8)	620.1	0.5	4	0.6
ウイルス性咽頭炎	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
ウイルス性消化管感染	[redacted]									
カンジダ感染	1 (0.1)	1333.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.2	0.2	1	0.2
シュードモナス感染	[redacted]									
デング熱	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
マイコプラズマ性肺炎	[redacted]									
異型肺炎										
咽頭扁桃炎										
会陰膿瘍										
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	1332.7	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	625.7	0.5	3	0.5
外耳膿瘍	[redacted]									
感染										
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪										
感染性嚢腫	[redacted]									
感染性皮膚嚢腫	1 (0.1)	1334.6	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.4	0.2	1	0.2
感染性瘻孔	[redacted]									
眼部単純ヘルペス										
気管気管支炎										
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (0.1)	1332.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	1334.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
限局性感染	1 (0.1)	1333.6	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.2	0.3	2	0.3
股部白癬	[redacted]									
口腔カンジダ症	1 (0.1)	1334.5	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	626.3	0.5	3	0.5
喉頭炎	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	4 (1.0)	621.2	0.6	4	0.6
細菌性気管支炎	[redacted]									
細菌性耳下腺炎										
細菌性尿路感染										
細菌性腟症										
子宮頚管炎										
歯髄炎										
処置後感染										
消化管感染										
潜伏結核										
創傷感染	1 (0.1)	1333.6	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.2	0.2	1	0.2
足部白癬	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.8	0.2	1	0.2
大腸菌感染	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
大腸菌性尿路感染	[redacted]									
大腸菌性膀胱炎										
丹毒										
直腸膿瘍										
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.1)	1332.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.4	0.2	1	0.2
二核アメーバ感染	[redacted]									
乳房蜂巣炎										
尿道炎										
膿痂疹										
敗血症性ショック										
皮膚カンジダ	1 (0.1)	1334.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.8	0.2	1	0.2
皮膚真菌感染	[redacted]									
腹部感染										
腹壁膿瘍										
慢性骨髄炎										
慢性副鼻腔炎										
毛巣病										
扁桃炎	1 (0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.9	0.3	2	0.3
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	[redacted]									
ウイルス性鼻炎										
カンピロバクター胃腸炎										
クロストリジウム・ディフィシレ感染										
ブドウ球菌感染	[redacted]									
ヘリコバクター性胃炎										
リンパ節結核										
レンサ球菌性壊死性筋膜炎										
感染性下痢										
感染性漿液腫										
骨髄炎										
耳下腺炎										
真菌性尿路感染										
大腸菌性前立腺炎										
蓄膿										
膿尿										
泌尿生殖器真菌感染										
皮膚皮下組織炎										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
咬傷感染	[redacted]									
筋骨格系および結合組織障害	205 (25.6)	1065.2	19.2	307	23.0	90 (22.8)	506.1	17.8	140	22.3
関節痛	51 (6.4)	1267.0	4.0	58	4.3	30 (7.6)	590.0	5.1	37	5.9
背部痛	49 (6.1)	1268.8	3.9	54	4.0	16 (4.1)	609.6	2.6	18	2.9
筋痙縮	20 (2.5)	1308.6	1.5	21	1.6	4 (1.0)	619.4	0.6	4	0.6
筋肉痛	16 (2.0)	1318.5	1.2	16	1.2	11 (2.8)	612.0	1.8	13	2.1
四肢痛	14 (1.8)	1315.3	1.1	16	1.2	9 (2.3)	617.1	1.5	10	1.6
変形性関節症	14 (1.8)	1317.8	1.1	14	1.0	7 (1.8)	614.7	1.1	8	1.3
筋骨格系胸痛	11 (1.4)	1320.4	0.8	11	0.8	4 (1.0)	620.7	0.6	5	0.8
骨粗鬆症	8 (1.0)	1328.7	0.6	8	0.6	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
変形性脊椎症	8 (1.0)	1323.0	0.6	8	0.6	3 (0.8)	623.2	0.5	3	0.5
椎間板突出	7 (0.9)	1328.3	0.5	9	0.7	2 (0.5)	625.7	0.3	2	0.3
筋力低下	[redacted]									
肩回旋筋腱板症候群	6 (0.8)	1327.8	0.5	6	0.4	1 (0.3)	624.6	0.2	1	0.2
線維筋痛	[redacted]									
滑液包炎	4 (0.5)	1328.9	0.3	4	0.3	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
頚部痛	4 (0.5)	1329.1	0.3	4	0.3	2 (0.5)	623.2	0.3	2	0.3
骨端症	4 (0.5)	1330.1	0.3	4	0.3	1 (0.3)	624.4	0.2	1	0.2
弾発指	[redacted]									
結節性変形性関節症										
骨減少症										
側腹部痛	3 (0.4)	1332.2	0.2	3	0.2	1 (0.3)	624.9	0.2	1	0.2
足底筋膜炎	3 (0.4)	1332.3	0.2	3	0.2	2 (0.5)	624.5	0.3	2	0.3
腱炎	3 (0.4)	1330.9	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
外骨腫	2 (0.3)	1334.0	0.1	2	0.1	2 (0.5)	624.6	0.3	2	0.3
滑液嚢腫	2 (0.3)	1331.7	0.2	2	0.1	1 (0.3)	626.4	0.2	1	0.2
関節障害	2 (0.3)	1332.2	0.2	2	0.1	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
頚部脊柱管狭窄症	[redacted]									
脊椎炎										
脊椎痛										
全身性エリテマトーデス										
半月板症										
肋軟骨炎										
シェーグレン症候群										
デュプイトラン拘縮										
リウマチ性多発筋痛										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
顎関節症	[redacted]									
顎痛										
乾癬性関節症	1 (0.1)	1333.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.4	0.2	1	0.2
関節炎	1 (0.1)	1333.5	0.1	1	<0.1	6 (1.5)	619.6	1.0	7	1.1
関節硬直	[redacted]									
関節腫脹	1 (0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	623.2	0.5	3	0.5
関節周囲炎	[redacted]									
筋筋膜炎										
筋緊張										
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)	1333.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.3	0.2	1	0.2
斜頚	[redacted]									
脊柱管狭窄症	1 (0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
脊椎すべり症	[redacted]									
椎間板障害	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.3	0.2	2	0.3
椎間板変性症	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
軟骨疾患	1 (0.1)	1333.5	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
軟骨症	[redacted]									
軟骨石灰化症										
尾骨痛										
膝関節変形										
腱障害										
狭窄性腱鞘炎										
筋骨格痛										
頚部腫瘤										
骨壊死										
脊柱平坦化										
足底腱膜線維腫症										
足変形										
大転子疼痛症候群										
腱付着部症										
一般・全身障害および投与部位の状態	181 (22.6)	1076.9	16.8	263	19.7	73 (18.5)	522.9	14.0	101	16.1
疲労	71 (8.9)	1236.0	5.7	80	6.0	21 (5.3)	605.5	3.5	21	3.3
無力症	23 (2.9)	1299.6	1.8	26	1.9	10 (2.5)	615.9	1.6	11	1.8
注射部位内出血	14 (1.8)	1317.4	1.1	17	1.3	8 (2.0)	615.0	1.3	10	1.6
発熱	14 (1.8)	1316.8	1.1	14	1.0	8 (2.0)	616.9	1.3	14	2.2
胸痛	12 (1.5)	1325.8	0.9	13	1.0	3 (0.8)	624.4	0.5	3	0.5

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
倦怠感	10 (1.3)	1319.8	0.8	17	1.3	6 (1.5)	617.1	1.0	6	1.0
注射部位疼痛	9 (1.1)	1322.5	0.7	9	0.7	4 (1.0)	618.2	0.6	4	0.6
早期満腹	[redacted]									
インフルエンザ様疾患	5 (0.6)	1326.8	0.4	5	0.4	3 (0.8)	622.0	0.5	3	0.5
非心臓性胸痛	5 (0.6)	1329.7	0.4	6	0.4	5 (1.3)	619.9	0.8	5	0.8
疼痛	5 (0.6)	1332.0	0.4	6	0.4	4 (1.0)	623.8	0.6	4	0.6
末梢性浮腫	4 (0.5)	1328.7	0.3	4	0.3	2 (0.5)	624.5	0.3	2	0.3
疾患	3 (0.4)	1327.7	0.2	7	0.5	2 (0.5)	622.1	0.3	2	0.3
穿刺部位疼痛	3 (0.4)	1330.9	0.2	3	0.2	2 (0.5)	624.0	0.3	2	0.3
冷感	[redacted]									
ヘルニア										
悪寒	2 (0.3)	1332.5	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
医薬品副作用	[redacted]									
胸部不快感	2 (0.3)	1331.6	0.2	2	0.1	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
口渇	[redacted]									
注射部位そう痒感										
注射部位紅斑										
注射部位反応										
不快感										
歩行障害										
末梢腫脹	2 (0.3)	1334.0	0.1	3	0.2	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
異常感	[redacted]									
異物感										
温度変化不耐症	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.8	0.2	1	0.2
活力増進	[redacted]									
顔面腫脹										
顔面痛	1 (0.1)	1334.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.8	0.2	1	0.2
死亡	[redacted]									
小結節	1 (0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
脱出症	[redacted]									
恥骨上痛										
注射部位血腫	1 (0.1)	1334.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
注射部位硬結	[redacted]									
注射部位腫脹										
注射部位出血										
注射部位知覚異常										
注射部位変色										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
適用部位疼痛	[redacted]									
熱感										
嚢胞										
不活発										
不明確な障害										
浮腫										
びくびく感										
ワクチン接種部位疼痛										
異形成										
穿刺部位出血										
注射部位腫瘤										
注射部位発疹										
有害食物反応										
神経系障害	169 (21.1)	1088.1	15.5	289	21.6	90 (22.8)	517.3	17.4	141	22.5
頭痛	64 (8.0)	1232.4	5.2	95	7.1	25 (6.3)	594.2	4.2	34	5.4
浮動性めまい	42 (5.3)	1282.0	3.3	47	3.5	25 (6.3)	590.0	4.2	37	5.9
錯感覚	9 (1.1)	1324.5	0.7	9	0.7	3 (0.8)	625.8	0.5	4	0.6
失神	7 (0.9)	1327.8	0.5	8	0.6	3 (0.8)	624.1	0.5	3	0.5
振戦	7 (0.9)	1327.7	0.5	8	0.6	3 (0.8)	621.7	0.5	3	0.5
味覚不全	7 (0.9)	1324.5	0.5	9	0.7	3 (0.8)	621.3	0.5	3	0.5
片頭痛	6 (0.8)	1329.2	0.5	7	0.5	2 (0.5)	624.8	0.3	2	0.3
感覚鈍麻	5 (0.6)	1329.8	0.4	5	0.4	4 (1.0)	621.2	0.6	4	0.6
下肢静止不能症候群	4 (0.5)	1329.4	0.3	4	0.3	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
記憶障害	4 (0.5)	1330.7	0.3	5	0.4	1 (0.3)	626.3	0.2	1	0.2
坐骨神経痛	4 (0.5)	1329.0	0.3	4	0.3	6 (1.5)	622.8	1.0	6	1.0
体位性めまい	4 (0.5)	1327.2	0.3	6	0.4	2 (0.5)	625.8	0.3	2	0.3
異常感覚	[redacted]									
傾眠	3 (0.4)	1330.4	0.2	10	0.7	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
腰髄神経根障害	[redacted]									
灼熱感	3 (0.4)	1331.0	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
知覚過敏	3 (0.4)	1333.2	0.2	8	0.6	1 (0.3)	625.1	0.2	1	0.2
注意力障害	3 (0.4)	1329.7	0.2	3	0.2	2 (0.5)	624.7	0.3	2	0.3
脳動脈硬化症	[redacted]									
ラクナ梗塞										
意識消失										
失神寸前の状態										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
手根管症候群	2 (0.3)	1331.1	0.2	2	0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
水頭症										
脳卒中										
末梢性ニューロパチー	2 (0.3)	1333.8	0.1	2	0.1	2 (0.5)	625.9	0.3	2	0.3
肋間神経痛										
くも膜下出血										
てんかん										
ブレインフォグ	1 (0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.0	0.3	2	0.3
ベル麻痺										
感覚異常性大腿神経痛										
顔面麻痺	1 (0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
緊張性頭痛	1 (0.1)	1333.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.8	0.2	1	0.2
頚動脈狭窄										
頚腕症候群										
血管性脳症										
健忘	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	623.7	0.3	2	0.3
腰仙部神経根障害										
三叉神経痛	1 (0.1)	1334.6	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
若年性ミオクロニーてんかん										
神経圧迫										
精神的機能障害										
脊髄症										
多発ニューロパチー										
大脳萎縮										
単ニューロパチー										
遅発性ジスキネジア										
椎骨動脈狭窄										
頭部不快感										
脳虚血										
平衡障害										
本態性振戦	1 (0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.8	0.2	1	0.2
味覚減退										
味覚消失	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
味覚障害	1 (0.1)	1334.1	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	622.6	0.3	2	0.3
無嗅覚										
嗅覚錯誤										
嗜眠	1 (0.1)	1332.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.1	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
痙攣発作	[redacted]									
一過性全健忘										
一過性脳虚血発作										
過眠症										
感覚障害										
顔面不全麻痺										
筋緊張低下ー反応性低下発作										
頚動脈硬化症										
神経痛										
前兆を伴わない片頭痛										
椎骨脳底動脈不全										
糖尿病性ニューロパチー										
認知障害										
脳血管障害										
脳症										
脳浮腫										
代謝および栄養障害	169 (21.1)	1093.7	15.5	220	16.5	68 (17.2)	548.2	12.4	94	15.0
食欲減退	112 (14.0)	1150.6	9.7	132	9.9	10 (2.5)	611.3	1.6	10	1.6
脱水	7 (0.9)	1324.1	0.5	8	0.6	2 (0.5)	623.6	0.3	3	0.5
低血糖	7 (0.9)	1331.4	0.5	14	1.0	3 (0.8)	625.7	0.5	6	1.0
２型糖尿病	6 (0.8)	1329.9	0.5	6	0.4	15 (3.8)	611.8	2.5	16	2.6
ビタミンＢ１２欠乏	6 (0.8)	1329.4	0.5	6	0.4	2 (0.5)	625.0	0.3	2	0.3
ビタミンＤ欠乏	5 (0.6)	1330.7	0.4	5	0.4	2 (0.5)	626.8	0.3	2	0.3
高コレステロール血症	5 (0.6)	1331.6	0.4	5	0.4	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
高脂血症	5 (0.6)	1329.1	0.4	5	0.4	1 (0.3)	625.6	0.2	1	0.2
低カリウム血症	5 (0.6)	1330.3	0.4	5	0.4	5 (1.3)	624.0	0.8	7	1.1
高トリグリセリド血症	3 (0.4)	1331.0	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
高血糖	3 (0.4)	1333.9	0.2	3	0.2	8 (2.0)	622.7	1.3	8	1.3
食欲亢進	3 (0.4)	1332.3	0.2	3	0.2	2 (0.5)	621.9	0.3	2	0.3
葉酸欠乏	3 (0.4)	1331.6	0.2	3	0.2	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
高カリウム血症	[redacted]									
痛風	2 (0.3)	1331.9	0.2	3	0.2	4 (1.0)	623.0	0.6	5	0.8
低マグネシウム血症	[redacted]									
糖尿病	2 (0.3)	1332.5	0.2	2	0.1	7 (1.8)	618.4	1.1	8	1.3
コントロール不良の糖尿病	1 (0.1)	1334.1	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	623.3	0.3	2	0.3
異常体重増加	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
栄養障害										
高アンモニア血症										
高ホモシステイン血症										
高尿酸血症	1 (0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	623.5	0.5	3	0.5
脂質異常症	1 (0.1)	1333.6	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.4	0.3	2	0.3
食物渇望										
体脂肪異常										
代謝症候群										
低カルシウム血症										
低ナトリウム血症	1 (0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	625.4	0.3	2	0.3
鉄欠乏	1 (0.1)	1334.6	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	623.3	0.3	3	0.5
血液量増加症										
高アミラーゼ血症										
高インスリン血症										
高ナトリウム血症										
高リパーゼ血症										
体液貯留										
低蛋白血症										
糖尿病性代謝代償不全										
皮膚および皮下組織障害	134 (16.8)	1152.8	11.6	170	12.7	53 (13.4)	556.0	9.5	76	12.1
そう痒症	34 (4.3)	1283.4	2.6	39	2.9	16 (4.1)	608.6	2.6	18	2.9
脱毛症	24 (3.0)	1295.6	1.9	25	1.9	2 (0.5)	624.8	0.3	2	0.3
発疹	17 (2.1)	1313.1	1.3	18	1.3	5 (1.3)	622.6	0.8	5	0.8
湿疹	13 (1.6)	1319.0	1.0	13	1.0	6 (1.5)	617.3	1.0	7	1.1
多汗症	7 (0.9)	1323.3	0.5	9	0.7	4 (1.0)	622.3	0.6	4	0.6
皮膚炎	7 (0.9)	1327.8	0.5	7	0.5	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
アレルギー性皮膚炎										
蕁麻疹	4 (0.5)	1331.8	0.3	4	0.3	4 (1.0)	621.9	0.6	4	0.6
紅斑										
脂漏性皮膚炎	3 (0.4)	1333.9	0.2	3	0.2	4 (1.0)	623.9	0.6	4	0.6
敏感肌	3 (0.4)	1332.3	0.2	3	0.2	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
ざ瘡	2 (0.3)	1333.0	0.2	2	0.1	1 (0.3)	624.9	0.2	1	0.2
そう痒性皮疹										
アトピー性皮膚炎										
丘疹										
紅斑性皮疹										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
手掌紅斑	[redacted]									
皮膚乾燥										
皮膚腫瘤	2 (0.3)	1334.9	0.1	3	0.2	1 (0.3)	625.1	0.2	1	0.2
アレルギー性そう痒症	[redacted]									
アンドロゲン性脱毛症										
汗腺炎										
環状肉芽腫										
陥入爪	1 (0.1)	1334.5	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	626.2	0.3	2	0.3
光線過敏性反応	[redacted]									
硬化性苔癬	1 (0.1)	1334.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.7	0.2	1	0.2
手皮膚炎	1 (0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.6	0.3	2	0.3
寝汗	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
水疱	[redacted]									
接触皮膚炎	1 (0.1)	1335.2	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	625.4	0.3	3	0.5
爪破損	1 (0.1)	1332.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	1333.5	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.4	0.2	1	0.2
皮膚刺激	[redacted]									
皮膚灼熱感										
皮膚障害										
皮膚嚢腫	1 (0.1)	1333.5	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.6	0.3	2	0.3
皮膚病変	[redacted]									
皮膚変色										
皮膚疼痛										
表皮肥厚										
不全角化										
痂皮										
異汗性湿疹										
円形脱毛症										
乾癬										
汗疹										
間擦疹										
酒さ										
水疱性皮膚炎										
爪の障害										
斑状出血										
皮下出血										
皮脂欠乏症										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
皮膚潰瘍	[redacted]									
傷害、中毒および処置合併症	123 (15.4)	1176.6	10.5	174	13.0	55 (13.9)	561.2	9.8	74	11.8
転倒	17 (2.1)	1313.0	1.3	24	1.8	3 (0.8)	623.8	0.5	3	0.5
処置による疼痛	10 (1.3)	1323.3	0.8	10	0.7	4 (1.0)	622.9	0.6	4	0.6
投薬過誤	9 (1.1)	1325.0	0.7	10	0.7	2 (0.5)	624.2	0.3	2	0.3
靭帯捻挫	8 (1.0)	1329.1	0.6	8	0.6	5 (1.3)	619.4	0.8	5	0.8
挫傷	6 (0.8)	1329.2	0.5	7	0.5	8 (2.0)	618.3	1.3	8	1.3
歯牙破折	5 (0.6)	1331.7	0.4	5	0.4	3 (0.8)	622.0	0.5	3	0.5
四肢損傷	4 (0.5)	1328.7	0.3	4	0.3	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
手骨折	[redacted]									
処置による悪心										
免疫反応	4 (0.5)	1325.8	0.3	4	0.3	2 (0.5)	622.8	0.3	2	0.3
肋骨骨折	4 (0.5)	1331.7	0.3	4	0.3	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
腱断裂	4 (0.5)	1331.8	0.3	4	0.3	1 (0.3)	626.3	0.2	1	0.2
過量投与	[redacted]									
偶発的過量投与	3 (0.4)	1332.6	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.6	0.2	1	0.2
腰椎骨折	[redacted]									
足骨折	3 (0.4)	1331.9	0.2	3	0.2	2 (0.5)	626.8	0.3	2	0.3
動物咬傷	3 (0.4)	1334.0	0.2	4	0.3	1 (0.3)	625.1	0.2	1	0.2
剥離骨折	[redacted]									
半月板損傷	3 (0.4)	1330.4	0.2	3	0.2	2 (0.5)	623.9	0.3	2	0.3
関節損傷	2 (0.3)	1333.9	0.1	2	0.1	5 (1.3)	618.8	0.8	5	0.8
胸部損傷	2 (0.3)	1333.1	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
処置後血腫	2 (0.3)	1334.0	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
上腕骨骨折	[redacted]									
上顎炎	2 (0.3)	1330.7	0.2	2	0.1	2 (0.5)	624.3	0.3	2	0.3
神経損傷	[redacted]									
脊椎圧迫骨折										
節足動物咬傷	2 (0.3)	1335.1	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
創傷	2 (0.3)	1334.2	0.1	2	0.1	2 (0.5)	625.9	0.3	2	0.3
第２度熱傷	[redacted]									
頭部損傷										
軟部組織損傷										
肉離れ	2 (0.3)	1332.3	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
熱傷	2 (0.3)	1330.7	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
皮膚裂傷	2 (0.3)	1333.5	0.1	2	0.1	2 (0.5)	624.9	0.3	2	0.3

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N	(%)	PYI	I	E	R	Placebo N	(%)	PYI	I	E	R
靭帯断裂	2	(0.3)	1332.6	0.2	2	0.1	1	(0.3)	625.9	0.2	1	0.2
医療機器使用法過誤	[redacted]											
外傷後頚部症候群												
外傷後疼痛												
外傷性頭蓋内出血												
企図的製品誤用												
筋骨格系損傷												
筋断裂												
交通事故	1	(0.1)	1334.5	0.1	1	<0.1	2	(0.5)	624.7	0.3	3	0.5
口唇損傷	[redacted]											
骨亀裂												
骨折												
再狭窄												
手首関節骨折	1	(0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	624.9	0.2	1	0.2
処置による頭痛	[redacted]											
処置後下痢												
処置後合併症												
処置後挫傷												
処置後発熱												
節足動物刺傷												
足関節部骨折	1	(0.1)	1333.9	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	627.0	0.2	1	0.2
大腿骨頚部骨折	[redacted]											
爪裂離												
凍瘡												
頭蓋顔面骨折												
脳振盪	1	(0.1)	1333.1	0.1	2	0.1	1	(0.3)	626.4	0.2	1	0.2
皮膚損傷	[redacted]											
尾骨骨折												
橈骨骨折	1	(0.1)	1334.0	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.5	0.2	1	0.2
脛骨骨折	[redacted]											
腱損傷												
肩骨折												
骨盤骨折												
鎖骨骨折												
四肢骨折												
歯牙損傷												
上肢骨折												

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
損傷	[redacted]									
凍傷										
頭蓋底骨折										
熱射病										
反応性胃障害										
皮膚擦過傷										
臨床検査	118 (14.8)	1189.1	9.9	192	14.4	61 (15.4)	554.0	11.0	93	14.8
体重減少	35 (4.4)	1285.5	2.7	37	2.8	3 (0.8)	626.0	0.5	3	0.5
リパーゼ増加	20 (2.5)	1314.7	1.5	24	1.8	4 (1.0)	621.1	0.6	5	0.8
アミラーゼ増加	6 (0.8)	1328.8	0.5	8	0.6	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
国際標準比増加	6 (0.8)	1327.5	0.5	6	0.4	6 (1.5)	622.9	1.0	8	1.3
プロトロンビン時間延長	5 (0.6)	1329.1	0.4	5	0.4	3 (0.8)	625.0	0.5	4	0.6
血中ビリルビン増加	5 (0.6)	1328.0	0.4	8	0.6	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	1330.5	0.3	4	0.3	2 (0.5)	624.7	0.3	2	0.3
肝機能検査値上昇	4 (0.5)	1330.7	0.3	4	0.3	3 (0.8)	624.6	0.5	3	0.5
肝酵素上昇	4 (0.5)	1330.5	0.3	5	0.4	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
血中クレアチニン増加	[redacted]									
血中コレステロール増加	4 (0.5)	1329.9	0.3	4	0.3	4 (1.0)	621.1	0.6	4	0.6
糸球体濾過率減少	[redacted]									
Ｃ－反応性蛋白増加										
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	3 (0.4)	1328.2	0.2	3	0.2	3 (0.8)	621.4	0.5	3	0.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	1331.7	0.2	4	0.3	8 (2.0)	613.5	1.3	8	1.3
血清フェリチン増加	3 (0.4)	1332.4	0.2	6	0.4	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
血中カリウム減少	[redacted]									
血中グルカゴン減少										
血中ブドウ糖増加	3 (0.4)	1330.8	0.2	4	0.3	2 (0.5)	624.0	0.3	2	0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	1334.2	0.1	2	0.1	5 (1.3)	622.0	0.8	6	1.0
ビタミンＢ１２減少	[redacted]									
眼圧上昇										
血清フェリチン減少	2 (0.3)	1330.6	0.2	2	0.1	2 (0.5)	624.7	0.3	2	0.3
心拍数増加	2 (0.3)	1334.8	0.1	3	0.2	1 (0.3)	624.7	0.2	1	0.2
体重増加	2 (0.3)	1333.4	0.1	2	0.1	2 (0.5)	626.2	0.3	2	0.3
尿中血陽性	2 (0.3)	1332.0	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N	(%)	PYI	I	E	R	Placebo N	(%)	PYI	I	E	R
末期肝疾患モデルスコア増加	2	(0.3)	1333.2	0.2	2	0.1	2	(0.5)	625.4	0.3	2	0.3
膵酵素増加	2	(0.3)	1334.4	0.1	2	0.1	1	(0.3)	625.2	0.2	1	0.2
ＡＳＴ／ＡＬＴ比異常	[redacted]											
グリコヘモグロビン増加	1	(0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	5	(1.3)	624.1	0.8	5	0.8
コロナウイルス検査陽性	[redacted]											
サイロキシン増加												
ビタミンＤ減少	1	(0.1)	1335.3	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.0	0.2	1	0.2
胃内ｐＨ	[redacted]											
眼科検査異常												
凝固検査異常												
血圧上昇	1	(0.1)	1332.7	0.1	2	0.1	2	(0.5)	625.2	0.3	2	0.3
血圧低下	[redacted]											
血小板数減少												
血中インスリン増加	1	(0.1)	1334.8	0.1	1	<0.1	2	(0.5)	626.2	0.3	2	0.3
血中グルカゴン増加	[redacted]											
血中テストステロン減少												
血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	3	(0.8)	623.4	0.5	3	0.5
血中甲状腺刺激ホルモン減少	[redacted]											
血中尿酸増加	1	(0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.5	0.2	1	0.2
血中葉酸減少	1	(0.1)	1333.9	0.1	2	0.1	1	(0.3)	626.7	0.2	1	0.2
左室拡張終期圧上昇	[redacted]											
心雑音												
心電図異常Ｔ波												
前立腺特異性抗原増加	1	(0.1)	1333.9	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.4	0.2	1	0.2
低比重リポ蛋白増加	1	(0.1)	1332.7	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	626.5	0.2	1	0.2
尿潜血陽性	[redacted]											
尿蛋白												
尿中蛋白陽性												
平均赤血球容積増加												
便潜血陽性												
末期肝疾患モデルスコア異常												
門脈血流減少												
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加												
プロトロンビン時間比増加												
ヘモグロビン増加												
γ－グルタミルトランスフェラーゼ												
癌スクリーニング												

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
血中アルカリホスファターゼ増加 血中カリウム増加 血中プロラクチン減少 血中リン減少 好中球数減少 脂質増加 上部消化管内視鏡検査 白血球数減少 平均赤血球ヘモグロビン減少	[redacted]									
腎および尿路障害	69 (8.6)	1254.0	5.5	90	6.7	25 (6.3)	598.3	4.2	30	4.8
腎嚢胞	13 (1.6)	1320.2	1.0	14	1.0	2 (0.5)	626.5	0.3	2	0.3
腎結石症	12 (1.5)	1319.6	0.9	13	1.0	6 (1.5)	621.8	1.0	6	1.0
血尿	8 (1.0)	1326.4	0.6	8	0.6	3 (0.8)	621.3	0.5	3	0.5
尿管結石症	6 (0.8)	1329.3	0.5	6	0.4	2 (0.5)	621.9	0.3	2	0.3
水腎症	[redacted]									
排尿困難	4 (0.5)	1328.6	0.3	4	0.3	2 (0.5)	622.8	0.3	3	0.5
夜間頻尿	[redacted]									
急性腎障害	3 (0.4)	1333.2	0.2	4	0.3	1 (0.3)	624.5	0.2	1	0.2
尿失禁 尿路結石	[redacted]									
頻尿	3 (0.4)	1332.7	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.6	0.2	1	0.2
慢性腎臓病	3 (0.4)	1331.2	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.6	0.2	1	0.2
腎障害	[redacted]									
腎仙痛	2 (0.3)	1334.7	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.1	0.2	1	0.2
腎不全	2 (0.3)	1331.7	0.2	3	0.2	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
着色尿	2 (0.3)	1333.4	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
高窒素血症 腎機能障害 腎石灰沈着症 腎尿細管壊死	[redacted]									
蛋白尿	1 (0.1)	1334.0	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	625.7	0.3	2	0.3
尿生殖器出血 尿道狭窄 尿道結石 尿閉 非感染性膀胱炎	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
微量アルブミン尿	[redacted]									
失禁										
多尿										
糖尿病性腎症										
尿意切迫										
排尿躊躇										
精神障害	69 (8.6)	1247.8	5.5	91	6.8	29 (7.3)	591.8	4.9	34	5.4
不眠症	33 (4.1)	1290.3	2.6	40	3.0	7 (1.8)	616.5	1.1	7	1.1
うつ病	15 (1.9)	1318.8	1.1	15	1.1	11 (2.8)	616.3	1.8	11	1.8
不安	12 (1.5)	1321.8	0.9	13	1.0	4 (1.0)	623.2	0.6	4	0.6
睡眠障害	4 (0.5)	1331.9	0.3	4	0.3	2 (0.5)	625.8	0.3	2	0.3
抑うつ気分	[redacted]									
パニック発作										
易刺激性										
オルガズム異常										
ストレス										
攻撃性										
錯乱状態										
自殺念慮										
初期不眠症										
心的外傷後ストレス障害										
神経過敏										
精神疲労										
適応障害										
落ち着きのなさ										
ニコチン依存										
パーソナリティ障害										
気分動揺										
自殺企図										
処置に対する不安										
全般性不安障害										
双極性障害										
大うつ病										
注意欠如・多動性障害										
眼障害	66 (8.3)	1260.2	5.2	93	7.0	31 (7.8)	589.8	5.3	41	6.5

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
白内障	22 (2.8)	1309.9	1.7	26	1.9	9 (2.3)	614.8	1.5	12	1.9
ドライアイ	7 (0.9)	1329.2	0.5	7	0.5	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
アレルギー性結膜炎	5 (0.6)	1325.6	0.4	5	0.4	2 (0.5)	626.3	0.3	2	0.3
糖尿病網膜症	4 (0.5)	1328.9	0.3	6	0.4	3 (0.8)	622.7	0.5	3	0.5
霧視	4 (0.5)	1329.2	0.3	4	0.3	2 (0.5)	624.5	0.3	2	0.3
眼瞼炎	[redacted]									
乱視	3 (0.4)	1332.1	0.2	3	0.2	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
屈折障害	[redacted]									
高血圧性網膜症	2 (0.3)	1333.1	0.2	2	0.1	2 (0.5)	625.0	0.3	3	0.5
視力障害	2 (0.3)	1335.0	0.1	2	0.1	2 (0.5)	624.0	0.3	2	0.3
硝子体剥離	[redacted]									
加齢黄斑変性	1 (0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
開放隅角緑内障	1 (0.1)	1335.3	0.1	1	<0.1	0 (0.0)	0.0	0.0	0	0.0
角膜炎	[redacted]									
眼の炎症										
眼出血										
眼瞼痙攣										
眼窩血腫										
近視										
結膜びらん										
結膜出血										
高眼圧症	1 (0.1)	1333.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.3	0.2	1	0.2
視力低下	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
硝子体混濁	[redacted]									
硝子体障害										
硝子体変性										
正常眼圧緑内障										
潰瘍性角膜炎										
糖尿病性網膜浮腫										
複視										
脈絡膜滲出										
網膜ドルーゼン										
網膜症										
網膜障害										
網膜動脈閉塞										
網膜変性										
網膜滲出物										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
翼状片	[redacted]									
緑内障	1 (0.1)	1334.5	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.4	0.3	2	0.3
睫毛乱生	[redacted]									
霰粒腫										
アレルギー性眼瞼炎										
一過性黒内障										
黄斑浮腫										
眼球乾燥症										
眼精疲労										
眼瞼嚢胞										
皮質白内障										
網膜分離症										
老視										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65 (8.1)	1251.3	5.2	77	5.8	52 (13.2)	569.5	9.1	68	10.8
咳嗽	17 (2.1)	1312.7	1.3	19	1.4	17 (4.3)	607.5	2.8	18	2.9
口腔咽頭痛	8 (1.0)	1323.9	0.6	9	0.7	7 (1.8)	621.3	1.1	7	1.1
呼吸困難	6 (0.8)	1326.8	0.5	6	0.4	5 (1.3)	624.3	0.8	5	0.8
喘息	5 (0.6)	1327.6	0.4	5	0.4	2 (0.5)	624.2	0.3	2	0.3
しゃっくり	[redacted]									
鼻閉	4 (0.5)	1329.9	0.3	4	0.3	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	4 (0.5)	1332.9	0.3	4	0.3	3 (0.8)	622.4	0.5	3	0.5
アレルギー性鼻炎	3 (0.4)	1330.5	0.2	3	0.2	3 (0.8)	624.7	0.5	6	1.0
気管支反応性亢進	[redacted]									
胸膜痛										
上気道の炎症	2 (0.3)	1334.2	0.1	2	0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.3)	1331.2	0.2	2	0.1	3 (0.8)	624.6	0.5	3	0.5
いびき	1 (0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
アレルギー性副鼻腔炎	[redacted]									
過換気										
呼吸不全										
口腔咽頭不快感										
上気道咳症候群										
肺塞栓症	1 (0.1)	1335.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
肺腫瘤	[redacted]									
肺障害										
鼻漏	1 (0.1)	1335.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
副鼻腔うっ血	[redacted]									
副鼻腔障害										
変色痰										
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
咳喘息	[redacted]									
気管軟化症										
呼吸障害										
肺水腫										
発声障害										
肥厚性鼻炎										
鼻出血										
鼻茸										
鼻部不快感										
閉塞性気道障害										
末梢気道病変										
労作性呼吸困難										
血管障害	52 (6.5)	1266.3	4.1	59	4.4	31 (7.8)	584.1	5.3	39	6.2
高血圧	15 (1.9)	1317.2	1.1	17	1.3	18 (4.6)	602.5	3.0	20	3.2
低血圧	13 (1.6)	1316.5	1.0	13	1.0	3 (0.8)	623.2	0.5	3	0.5
起立性低血圧	[redacted]									
ほてり	3 (0.4)	1331.2	0.2	3	0.2	2 (0.5)	623.0	0.3	2	0.3
潮紅	[redacted]									
血腫	2 (0.3)	1333.0	0.2	2	0.1	2 (0.5)	623.7	0.3	2	0.3
深部静脈血栓症	[redacted]									
末梢冷感										
リンパ浮腫										
レイノー現象										
拡張期低血圧										
起立性高血圧										
虚血										
血管障害										
出血	1 (0.1)	1335.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.3	0.2	1	0.2
表在性静脈炎	[redacted]									
表在性静脈血栓症										
末梢動脈閉塞性疾患										
腕頭動脈硬化症										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
高血圧クリーゼ	[redacted]									
静脈瘤										
大動脈拡張										
大動脈硬化症										
動脈硬化症										
末梢静脈疾患										
耳および迷路障害	31 (3.9)	1308.5	2.4	41	3.1	16 (4.1)	606.1	2.6	18	2.9
回転性めまい	17 (2.1)	1323.8	1.3	18	1.3	5 (1.3)	619.8	0.8	7	1.1
耳鳴	4 (0.5)	1330.4	0.3	4	0.3	1 (0.3)	625.3	0.2	1	0.2
頭位性回転性めまい	3 (0.4)	1331.9	0.2	5	0.4	2 (0.5)	624.5	0.3	2	0.3
耳痛	2 (0.3)	1332.0	0.2	4	0.3	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
難聴	[redacted]									
メニエール病										
鼓膜穿孔										
耳の炎症										
耳垢分泌過多	1 (0.1)	1334.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
耳不快感	[redacted]									
耳漏										
聴力低下										
老人性難聴										
耳そう痒症										
耳垢栓塞										
耳石症										
肝胆道系障害	28 (3.5)	1302.9	2.1	32	2.4	11 (2.8)	618.8	1.8	12	1.9
胆石症	11 (1.4)	1319.6	0.8	11	0.8	3 (0.8)	624.0	0.5	3	0.5
胆嚢ポリープ	[redacted]									
肝嚢胞	2 (0.3)	1333.0	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.3	0.2	1	0.2
オッディ括約筋機能不全	[redacted]									
肝炎										
肝硬変	1 (0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	626.3	0.3	2	0.3
肝腫大	[redacted]									
肝腫瘤										
肝臓痛										
肝被膜下血腫										
肝病変	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
肝脾腫大	[redacted]									
急性胆管炎										
高ビリルビン血症										
自己免疫性肝炎										
胆道仙痛										
慢性胆嚢炎										
肝不全										
胆管拡張										
胆嚢炎										
胆嚢障害										
薬物性肝障害										
生殖系および乳房障害	28 (3.5)	1296.5	2.2	36	2.7	17 (4.3)	607.4	2.8	19	3.0
勃起不全	5 (0.6)	1329.3	0.4	5	0.4	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
萎縮性外陰膣炎	[redacted]									
子宮ポリープ	2 (0.3)	1332.2	0.2	2	0.1	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
子宮内膜肥厚	[redacted]									
前立腺炎										
乳房腫瘤										
不規則月経										
異常子宮出血										
黄体化過剰反応										
外陰膣乾燥										
血精液症										
子宮頚管ポリープ										
子宮内膜増殖症										
子宮付属器腫瘤										
子宮膣脱										
前立腺腫大										
男性不妊症										
乳房壊死										
無月経										
卵巣嚢胞										
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	1334.8	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	622.1	0.5	3	0.5
膀胱瘤	[redacted]									
膣出血										
会陰障害										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
月経中間期出血	[redacted]									
骨盤痛										
子宮内膜症										
重度月経出血										
性交困難										
精巣嚢胞										
線維嚢胞性乳腺疾患										
前立腺腫瘤										
乳房圧痛										
閉経期症状										
腟分泌物										
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)	1305.9	2.1	32	2.4	20 (5.1)	606.3	3.3	27	4.3
結腸直腸腺腫	3 (0.4)	1333.6	0.2	4	0.3	5 (1.3)	621.4	0.8	6	1.0
基底細胞癌	[redacted]									
大腸の良性新生物										
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病										
胃の良性新生物										
肝臓血管腫	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.3	0.2	1	0.2
眼瞼の良性新生物	[redacted]									
結腸腺癌										
血管線維腫										
甲状腺乳頭癌										
骨血管腫										
子宮内膜腺癌										
子宮平滑筋腫										
神経膠芽細胞腫										
前立腺癌	1 (0.1)	1334.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.6	0.2	1	0.2
前立腺癌第１期	[redacted]									
多形性腺腫										
唾液腺新生物										
乳癌第１期										
乳癌第２期										
乳腺浸潤性小葉癌										
乳頭腫										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
皮膚乳頭腫	1 (0.1)	1334.5	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
表皮内悪性黒色腫	1 (0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
膵管内乳頭粘液性腫瘍	[redacted]									
膵腺管癌										
グロームス腫瘍										
ボーエン病										
悪性黒色腫										
異形成母斑										
遠隔転移を伴う新生物										
遠隔転移を伴う乳癌										
芽球増加を伴う骨髄異形成症候群										
結節性黒色腫										
食道癌										
髄膜腫										
肺の悪性新生物										
皮膚有棘細胞癌										
扁平上皮癌										
肛門性器疣贅										
血液およびリンパ系障害	26 (3.3)	1302.6	2.0	31	2.3	13 (3.3)	608.8	2.1	17	2.7
鉄欠乏性貧血	7 (0.9)	1326.6	0.5	7	0.5	4 (1.0)	620.5	0.6	5	0.8
貧血	5 (0.6)	1328.3	0.4	6	0.4	4 (1.0)	620.8	0.6	5	0.8
リンパ球減少症	[redacted]									
リンパ節症	2 (0.3)	1332.6	0.2	2	0.1	1 (0.3)	624.7	0.2	1	0.2
血小板減少症	2 (0.3)	1332.1	0.2	2	0.1	3 (0.8)	625.8	0.5	4	0.6
血小板増加症	[redacted]									
好中球増加症										
白血球減少症										
リンパ球増加症										
凝固亢進										
赤血球増加症	1 (0.1)	1334.6	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.7	0.3	2	0.3
白血球増加症	[redacted]									
汎血球減少症										
脾腫										
心臓障害	24 (3.0)	1302.3	1.8	39	2.9	21 (5.3)	602.6	3.5	26	4.1
動悸	10 (1.3)	1317.9	0.8	13	1.0	4 (1.0)	620.6	0.6	4	0.6

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
心房細動	3 (0.4)	1333.2	0.2	3	0.2	1 (0.3)	624.4	0.2	1	0.2
頻脈	3 (0.4)	1330.2	0.2	3	0.2	3 (0.8)	624.2	0.5	3	0.5
心筋梗塞	[redacted]									
心室性期外収縮										
不安定狭心症	2 (0.3)	1334.5	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
拡張型心筋症	[redacted]									
冠動脈狭窄										
冠動脈硬化症										
冠動脈疾患										
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
左室機能不全	1 (0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.3	0.2	1	0.2
左房拡張	1 (0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.3	0.2	1	0.2
徐脈	[redacted]									
上室性不整脈										
心室内伝導障害										
洞性頻脈	1 (0.1)	1333.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.3	0.2	1	0.2
冠動脈不全	[redacted]									
急性冠動脈症候群										
狭心症										
左室肥大										
心臓弁石灰化										
心不全										
心房血栓症										
肥満心筋症										
慢性心不全										
内分泌障害	13 (1.6)	1319.6	1.0	13	1.0	3 (0.8)	621.9	0.5	4	0.6
甲状腺機能低下症	4 (0.5)	1330.4	0.3	4	0.3	1 (0.3)	624.4	0.2	1	0.2
甲状腺腫瘤	[redacted]									
ステロイド離脱症候群										
甲状腺嚢腫	1 (0.1)	1332.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
多嚢胞性卵巣症候群	1 (0.1)	1333.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
副腎機能不全	[redacted]									
副腎腫瘤										
副腎皮質機能亢進症										
エンブティセラ症候群										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
免疫系障害	12 (1.5)	1320.7	0.9	16	1.2	3 (0.8)	622.6	0.5	3	0.5
季節性アレルギー	7 (0.9)	1326.9	0.5	10	0.7	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
節足動物咬傷アレルギー	[redacted]									
アナフィラキシー反応										
ワクチンアレルギー										
過敏症										
薬物過敏症										
外科および内科処置	[redacted]									
骨髄移植										
薬剤漸増漸減										
製品の問題	[redacted]									
医療機器位置異常										
医療機器物理的性状の問題										
先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]									
過長結腸										
包茎										
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted]									
異所性妊娠										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

2: Serious adverse vents - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	800					395				
Observation time (years)	1335.3					627.0				
Events	104 (13.0)	1219.0	8.5	159	11.9	51 (12.9)	580.7	8.8	77	12.3
感染症および寄生虫症	22 (2.8)	1309.7	1.7	26	1.9	10 (2.5)	616.0	1.6	15	2.4
憩室炎	[redacted]									
虫垂炎										
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (0.3)	1330.4	0.2	2	0.1	2 (0.5)	622.9	0.3	2	0.3
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	[redacted]									
シュードモナス感染										
下気道感染	1 (0.1)	1332.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	[redacted]									
気管支炎	[redacted]									
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群										
術後創感染										
処置後感染										
腎盂腎炎										
乳房膿瘍										
敗血症性ショック										
肺炎	1 (0.1)	1333.5	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	625.8	0.3	4	0.6
皮下組織膿瘍	[redacted]									
腹壁膿瘍										
蜂巣炎	1 (0.1)	1333.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
慢性副鼻腔炎	[redacted]									
肛門膿瘍										
カンピロバクター胃腸炎										
レンサ球菌性壊死性筋膜炎										
感染性漿液腫										
大腸菌性前立腺炎										
尿路感染										
胃腸障害	20 (2.5)	1309.7	1.5	25	1.9	6 (1.5)	623.0	1.0	6	1.0
大腸ポリープ	3 (0.4)	1332.0	0.2	4	0.3	2 (0.5)	625.6	0.3	2	0.3
悪心	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N	(%)	PYI	I	E	R	Placebo N	(%)	PYI	I	E	R
胃炎	[redacted]											
急性膵炎	2	(0.3)	1334.8	0.1	2	0.1	1	(0.3)	626.8	0.2	1	0.2
虚血性大腸炎	[redacted]											
胃穿孔												
胃排出不全												
気腹												
痔核												
上腹部痛												
食道炎												
腸閉塞												
直腸出血												
吐血	1	(0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	625.9	0.2	1	0.2
腹部膨満	[redacted]											
便秘												
裂孔ヘルニア												
嘔吐												
クローン病												
食中毒												
筋骨格系および結合組織障害	13	(1.6)	1321.2	1.0	15	1.1	6	(1.5)	617.8	1.0	6	1.0
関節痛	[redacted]											
リウマチ性多発筋痛												
関節障害												
筋筋膜炎												
筋骨格系胸痛												
頚部脊柱管狭窄症												
結節性変形性関節症												
肩回旋筋腱板症候群												
椎間板障害												
椎間板突出												
背部痛												
変形性関節症	1	(0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	624.6	0.2	1	0.2
変形性脊椎症	[redacted]											
関節炎												
筋骨格痛												
骨壊死												
骨端症												

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
軟骨疾患	[redacted]									
傷害、中毒および処置合併症	11 (1.4)	1323.6	0.8	14	1.0	5 (1.3)	625.1	0.8	5	0.8
処置後血腫	[redacted]									
外傷性頭蓋内出血										
関節損傷										
腰椎骨折										
再狭窄										
処置による疼痛										
上腕骨骨折										
大腿骨頚部骨折										
転倒										
頭部損傷										
肋骨骨折										
脛骨骨折										
靭帯捻挫										
交通事故										
骨盤骨折										
創傷										
足関節部骨折										
頭蓋底骨折										
神経系障害	11 (1.4)	1325.4	0.8	11	0.8	5 (1.3)	623.4	0.8	5	0.8
失神	3 (0.4)	1332.2	0.2	3	0.2	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
脳卒中	[redacted]									
くも膜下出血										
若年性ミオクロニーてんかん										
手根管症候群										
神経圧迫										
椎骨動脈狭窄										
痙攣発作										
一過性脳虚血発作										
頭痛										
脳浮腫										
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)	1327.4	0.8	10	0.7	8 (2.0)	622.1	1.3	11	1.8

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	[redacted]									
結腸腺癌										
甲状腺乳頭癌										
神経膠芽細胞腫										
前立腺癌第１期										
多形性腺腫										
乳癌第１期										
乳癌第２期										
乳腺浸潤性小葉癌										
膵腺管癌										
ボーエン病										
悪性黒色腫										
遠隔転移を伴う新生物										
遠隔転移を伴う乳癌										
芽球増加を伴う骨髄異形成症候群										
結節性黒色腫										
結腸直腸腺腫										
前立腺癌										
肺の悪性新生物										
表皮内悪性黒色腫										
腎および尿路障害	9 (1.1)	1324.9	0.7	10	0.7	4 (1.0)	621.9	0.6	4	0.6
急性腎障害	[redacted]									
血尿										
高窒素血症										
腎尿細管壊死										
腎嚢胞										
腎不全										
尿管結石症	1 (0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.0	0.2	1	0.2
尿道狭窄	[redacted]									
尿道結石										
尿路結石										
腎結石症										
蛋白尿										
心臓障害	7 (0.9)	1329.3	0.5	10	0.7	4 (1.0)	626.3	0.6	4	0.6

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
心房細動	[redacted]									
不安定狭心症	2 (0.3)	1334.5	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
拡張型心筋症	[redacted]									
冠動脈狭窄										
急性心筋梗塞										
心筋梗塞										
急性冠動脈症候群										
心不全										
代謝および栄養障害	5 (0.6)	1330.2	0.4	5	0.4	2 (0.5)	626.3	0.3	3	0.5
高カリウム血症	[redacted]									
食欲減退										
脱水										
低カリウム血症										
低血糖										
高血糖										
低ナトリウム血症										
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.5)	1331.6	0.3	5	0.4	2 (0.5)	624.3	0.3	2	0.3
非心臓性胸痛	3 (0.4)	1331.6	0.2	4	0.3	1 (0.3)	624.3	0.2	1	0.2
死亡	[redacted]									
小結節	0 (0.0)	0.0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
眼障害	4 (0.5)	1330.2	0.3	5	0.4	1 (0.3)	626.1	0.2	2	0.3
白内障	3 (0.4)	1331.7	0.2	4	0.3	1 (0.3)	626.1	0.2	2	0.3
加齢黄斑変性	[redacted]									
臨床検査	4 (0.5)	1331.8	0.3	6	0.4	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted]									
リパーゼ増加										
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加										
血清フェリチン増加	[redacted]									
前立腺特異性抗原増加										
体重減少										
肝機能検査値上昇										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.4)	1331.1	0.2	3	0.2	6 (1.5)	621.4	1.0	6	1.0
いびき	[redacted]									
呼吸困難	1 (0.1)	1333.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
呼吸不全	[redacted]									
睡眠時無呼吸症候群										
肺塞栓症										
肺水腫										
鼻出血										
慢性閉塞性肺疾患										
生殖系および乳房障害	3 (0.4)	1329.5	0.2	4	0.3	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
子宮ポリープ	[redacted]									
子宮内膜増殖症										
卵巣嚢胞										
膀胱瘤										
良性前立腺肥大症										
肝胆道系障害	2 (0.3)	1333.4	0.1	2	0.1	2 (0.5)	626.8	0.3	3	0.5
急性胆管炎	[redacted]									
自己免疫性肝炎										
肝硬変										
胆石症										
胆嚢炎										
血管障害	2 (0.3)	1334.6	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
高血圧	[redacted]									
出血										
高血圧クリーゼ										
血液およびリンパ系障害	[redacted]									
鉄欠乏性貧血										
耳および迷路障害	[redacted]									
頭位性回転性めまい										
先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]									
包茎										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
内分泌障害										
副腎機能不全	[redacted]									
妊娠、産褥および周産期の状態										
異所性妊娠	[redacted]									
免疫系障害										
ワクチンアレルギー	[redacted]									
精神障害										
うつ病										
自殺企図	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

3: Adverse even s　ad ng to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	800					395				
Observation time (years)	1335.3					627.0				
Events	21 (2.6)	1328.6	1.6	32	2.4	13 (3.3)	623.3	2.1	16	2.6
胃腸障害	13 (1.6)	1329.6	1.0	21	1.6	2 (0.5)	626.7	0.3	2	0.3
悪心	[redacted]									
下痢										
嘔吐										
おくび										
急性膵炎	1 (0.1)	1334.9	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
鼓腸	[redacted]									
大腸炎										
腹部膨満										
膵炎										
神経系障害	2 (0.3)	1334.8	0.1	2	0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
失神	[redacted]									
浮動性めまい										
脳浮腫										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.3)	1335.0	0.1	2	0.1	2 (0.5)	625.6	0.3	2	0.3
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	[redacted]									
神経膠芽細胞腫										
遠隔転移を伴う乳癌										
芽球増加を伴う骨髄異形成症候群										
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.6	0.2	1	0.2
無力症	[redacted]									
胸痛										
感染症および寄生虫症	[redacted]									
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg					Placebo				
	N (%)	PYI	I	E	R	N (%)	PYI	I	E	R
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	1335.2	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	626.6	0.3	2	0.3
転倒	[redacted]									
偶発的過量投与										
頭蓋底骨折										
腎および尿路障害	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
急性腎障害	[redacted]									
腎嚢胞										
精神障害	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
不安	[redacted]									
自殺企図										
代謝および栄養障害	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	626.4	0.3	2	0.3
食欲減退	[redacted]									
高血糖										
糖尿病										
臨床検査	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
凝固検査異常	[redacted]									
体重増加										
肝胆道系障害	[redacted]									
薬物性肝障害										
筋骨格系および結合組織障害	[redacted]									
変形性脊椎症										
心臓障害	[redacted]									
急性心筋梗塞										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

4: Adverse even s poss bly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	800					395				
Observation time (years)	1335.3					627.0				
Events	549 (68.6)	471.3	116.5	2731	204.5	161 (40.8)	412.5	39.0	448	71.4
胃腸障害	482 (60.3)	580.7	83.0	2008	150.4	122 (30.9)	472.3	25.8	267	42.6
悪心	273 (34.1)	880.5	31.0	724	54.2	43 (10.9)	564.4	7.6	71	11.3
下痢	162 (20.3)	1095.8	14.8	255	19.1	41 (10.4)	576.3	7.1	49	7.8
便秘	138 (17.3)	1139.6	12.1	166	12.4	21 (5.3)	602.0	3.5	22	3.5
嘔吐	127 (15.9)	1151.8	11.0	181	13.6	13 (3.3)	606.4	2.1	16	2.6
消化不良	55 (6.9)	1254.2	4.4	100	7.5	9 (2.3)	622.5	1.4	12	1.9
腹部膨満	52 (6.5)	1258.4	4.1	224	16.8	10 (2.5)	617.5	1.6	12	1.9
胃食道逆流性疾患	47 (5.9)	1265.1	3.7	57	4.3	2 (0.5)	622.8	0.3	2	0.3
腹痛	45 (5.6)	1267.5	3.6	61	4.6	20 (5.1)	602.6	3.3	27	4.3
上腹部痛	38 (4.8)	1274.1	3.0	44	3.3	14 (3.5)	604.2	2.3	16	2.6
おくび	37 (4.6)	1284.4	2.9	42	3.1	3 (0.8)	622.8	0.5	3	0.5
鼓腸	23 (2.9)	1304.5	1.8	39	2.9	8 (2.0)	616.0	1.3	8	1.3
腹部不快感	20 (2.5)	1304.4	1.5	31	2.3	6 (1.5)	622.2	1.0	6	1.0
胃腸障害	10 (1.3)	1321.6	0.8	10	0.7	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
胃排出不全	[redacted]									
胃炎										
心窩部不快感										
慢性胃炎										
レッチング										
胃腸音異常										
下腹部痛										
逆流性胃炎										
急性膵炎	2 (0.3)	1334.8	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
口内乾燥	2 (0.3)	1334.8	0.1	5	0.4	5 (1.3)	624.1	0.8	5	0.8
硬便	[redacted]									
痔核	2 (0.3)	1333.5	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.9	0.2	1	0.2
大腸炎	[redacted]									
吐き戻し										
便通不規則										
びらん性食道炎										
イレウス										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
メレナ	[redacted]									
異常便										
胃酸過多										
過敏性腸症候群	1 (0.1)	1332.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.4	0.2	1	0.2
血性下痢	[redacted]									
血便排泄										
口の錯感覚										
口内炎										
好酸球性食道炎										
十二指腸炎										
食道狭窄										
腸上皮化生										
腸閉塞										
直腸出血										
吐血										
排便回数増加	1 (0.1)	1333.3	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	621.8	0.5	3	0.5
便習慣変化	1 (0.1)	1333.4	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
嚥下障害	1 (0.1)	1334.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.2	0.2	1	0.2
吸収不良	[redacted]									
小腸炎										
消化性潰瘍										
胆汁酸吸収不良										
軟便										
排便回数減少										
裂肛										
膵炎										
代謝および栄養障害	120 (15.0)	1147.0	10.5	154	11.5	18 (4.6)	601.9	3.0	22	3.5
食欲減退	109 (13.6)	1156.3	9.4	128	9.6	9 (2.3)	612.3	1.5	9	1.4
低血糖	6 (0.8)	1331.7	0.5	13	1.0	2 (0.5)	626.6	0.3	5	0.8
脱水	4 (0.5)	1330.4	0.3	4	0.3	2 (0.5)	623.6	0.3	2	0.3
ビタミンＢ１２欠乏	[redacted]									
ビタミンＤ欠乏										
異常体重増加										
栄養障害										
高コレステロール血症										
高トリグリセリド血症										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class / Preferred term	Sema 2.4 mg N	(%)	PYI	I	E	R	Placebo N	(%)	PYI	I	E	R
脂質異常症	[redacted]											
食欲亢進	1	(0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	1	(0.3)	624.2	0.2	1	0.2
高アミラーゼ血症	[redacted]											
高リパーゼ血症												
高血糖												
低カリウム血症												
糖尿病												
一般・全身障害および投与部位の状態	114	(14.3)	1165.8	9.8	157	11.8	30	(7.6)	588.1	5.1	37	5.9
疲労	51	(6.4)	1261.6	4.0	58	4.3	11	(2.8)	614.2	1.8	11	1.8
無力症	19	(2.4)	1303.4	1.5	21	1.6	7	(1.8)	620.4	1.1	8	1.3
注射部位内出血	11	(1.4)	1319.2	0.8	14	1.0	6	(1.5)	620.0	1.0	7	1.1
倦怠感	7	(0.9)	1324.7	0.5	14	1.0	3	(0.8)	622.7	0.5	3	0.5
早期満腹	[redacted]											
注射部位疼痛												
疾患	3	(0.4)	1327.7	0.2	7	0.5	1	(0.3)	624.3	0.2	1	0.2
冷感	[redacted]											
疼痛	3	(0.4)	1332.8	0.2	4	0.3	1	(0.3)	626.1	0.2	1	0.2
口渇	[redacted]											
注射部位そう痒感												
インフルエンザ様疾患												
悪寒												
異常感												
異物感												
活力増進												
胸部不快感												
注射部位硬結												
注射部位紅斑												
注射部位腫脹												
注射部位知覚異常												
注射部位反応												
適用部位疼痛												
熱感												
不快感												
不活発												
不明確な障害												
歩行障害												

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
びくびく感										
胸痛										
穿刺部位出血										
注射部位血腫										
注射部位腫瘤										
注射部位発疹										
神経系障害	91 (11.4)	1192.9	7.6	142	10.6	31 (7.8)	581.8	5.3	49	7.8
頭痛	39 (4.9)	1269.9	3.1	62	4.6	12 (3.0)	612.6	2.0	16	2.6
浮動性めまい	23 (2.9)	1304.6	1.8	24	1.8	10 (2.5)	608.2	1.6	20	3.2
味覚不全	7 (0.9)	1324.5	0.5	8	0.6	2 (0.5)	622.1	0.3	2	0.3
失神	4 (0.5)	1330.2	0.3	4	0.3	2 (0.5)	625.0	0.3	2	0.3
振戦	4 (0.5)	1329.3	0.3	4	0.3	1 (0.3)	625.8	0.2	1	0.2
錯感覚	3 (0.4)	1331.3	0.2	3	0.2	1 (0.3)	626.5	0.2	1	0.2
異常感覚										
感覚鈍麻										
傾眠	2 (0.3)	1332.0	0.2	9	0.7	1 (0.3)	626.1	0.2	1	0.2
失神寸前の状態										
灼熱感										
体位性めまい	2 (0.3)	1331.8	0.2	2	0.1	1 (0.3)	626.3	0.2	1	0.2
注意力障害	2 (0.3)	1331.1	0.2	2	0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
片頭痛	2 (0.3)	1332.9	0.2	2	0.1	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
ブレインフォグ	1 (0.1)	1334.7	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.7	0.2	1	0.2
感覚異常性大腿神経痛										
記憶障害										
三叉神経痛	1 (0.1)	1334.6	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
若年性ミオクロニーてんかん										
知覚過敏										
末梢性ニューロパチー										
味覚減退										
味覚消失										
味覚障害	1 (0.1)	1334.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.3	0.2	1	0.2
無嗅覚										
嗅覚錯誤										
嗜眠										
臨床検査	71 (8.9)	1249.9	5.7	98	7.3	14 (3.5)	609.1	2.3	17	2.7

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
体重減少	33 (4.1)	1289.3	2.6	35	2.6	2 (0.5)	626.2	0.3	2	0.3
リパーゼ増加	16 (2.0)	1317.4	1.2	19	1.4	2 (0.5)	623.4	0.3	3	0.5
アミラーゼ増加	5 (0.6)	1328.8	0.4	7	0.5	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
血中ビリルビン増加	[redacted]									
プロトロンビン時間延長										
血中グルカゴン減少										
糸球体濾過率減少										
心拍数増加										
膵酵素増加	2 (0.3)	1334.4	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.2	0.2	1	0.2
Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted]									
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	3 (0.8)	623.8	0.5	3	0.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1335.3	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	622.0	0.3	2	0.3
ビタミンＢ１２減少	[redacted]									
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	624.7	0.2	1	0.2
肝酵素上昇	[redacted]									
凝固検査異常										
血圧低下										
血清フェリチン減少										
血清フェリチン増加										
血中インスリン増加	1 (0.1)	1334.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
血中カリウム減少	[redacted]									
血中クレアチニン増加										
国際標準比増加										
体重増加										
末期肝疾患モデルスコア異常										
末期肝疾患モデルスコア増加										
γ－グルタミルトランスフェラーゼ										
血中トリグリセリド増加										
血中ブドウ糖増加										
皮膚および皮下組織障害	35 (4.4)	1279.0	2.7	42	3.1	17 (4.3)	607.4	2.8	19	3.0
そう痒症	13 (1.6)	1313.7	1.0	15	1.1	6 (1.5)	622.3	1.0	7	1.1
脱毛症	8 (1.0)	1321.9	0.6	8	0.6	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
多汗症	5 (0.6)	1327.3	0.4	6	0.4	3 (0.8)	623.5	0.5	3	0.5

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
発疹	3 (0.4)	1329.9	0.2	3	0.2	1 (0.3)	625.7	0.2	1	0.2
丘疹	[redacted]									
アレルギー性皮膚炎										
汗腺炎										
紅斑										
湿疹	1 (0.1)	1332.5	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
皮膚炎	1 (0.1)	1333.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
皮膚刺激	[redacted]									
皮膚腫瘤										
敏感肌	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.0	0.2	1	0.2
水疱性皮膚炎	[redacted]									
斑状出血										
皮下出血										
皮膚嚢腫										
筋骨格系および結合組織障害	19 (2.4)	1312.0	1.4	22	1.6	4 (1.0)	621.6	0.6	6	1.0
筋肉痛	6 (0.8)	1329.3	0.5	6	0.4	2 (0.5)	625.1	0.3	3	0.5
筋痙縮	[redacted]									
関節痛	3 (0.4)	1331.5	0.2	3	0.2	2 (0.5)	623.2	0.3	2	0.3
筋力低下	[redacted]									
筋緊張										
筋骨格系胸痛										
四肢痛										
側腹部痛										
背部痛	1 (0.1)	1334.9	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	16 (2.0)	1313.8	1.2	16	1.2	2 (0.5)	624.1	0.3	2	0.3
処置による悪心	[redacted]									
過量投与										
偶発的過量投与										
挫傷										
投薬過誤	2 (0.3)	1332.3	0.2	2	0.1	1 (0.3)	624.3	0.2	1	0.2
企図的製品誤用	[redacted]									
再狭窄										
処置による疼痛										
処置後下痢										
熱傷										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
処置後血腫	[redacted]									
精神障害	15 (1.9)	1319.6	1.1	16	1.2	2 (0.5)	626.9	0.3	2	0.3
不眠症	[redacted]									
うつ病	2 (0.3)	1331.8	0.2	2	0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
抑うつ気分	[redacted]									
攻撃性										
神経過敏										
睡眠障害										
適応障害										
処置に対する不安										
感染症および寄生虫症	12 (1.5)	1314.9	0.9	16	1.2	1 (0.3)	625.4	0.2	1	0.2
胃腸炎	[redacted]									
憩室炎										
尿路感染										
コロナウイルス感染										
咽頭炎										
気管支炎										
細菌性膣症										
耳感染										
上咽頭炎										
膀胱炎										
歯肉炎										
血管障害	10 (1.3)	1319.9	0.8	10	0.7	4 (1.0)	620.3	0.6	5	0.8
低血圧	5 (0.6)	1328.2	0.4	5	0.4	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
潮紅	[redacted]									
ほてり	1 (0.1)	1334.3	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	623.0	0.3	2	0.3
起立性低血圧	[redacted]									
高血圧	1 (0.1)	1334.0	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	623.8	0.3	2	0.3
腎および尿路障害	10 (1.3)	1323.9	0.8	13	1.0	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
腎結石症	[redacted]									
尿管結石症										
急性腎障害										
高窒素血症										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
腎尿細管壊死	[redacted]									
水腎症										
蛋白尿	1 (0.1)	1334.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.0	0.2	1	0.2
着色尿	[redacted]									
尿失禁										
頻尿										
慢性腎臓病										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.9)	1326.5	0.5	9	0.7	2 (0.5)	623.2	0.3	2	0.3
咳嗽	[redacted]									
しゃっくり										
口腔咽頭痛										
口腔咽頭不快感										
鼻閉										
気管軟化症										
喘息										
心臓障害	7 (0.9)	1321.8	0.5	9	0.7	3 (0.8)	624.3	0.5	3	0.5
動悸	4 (0.5)	1326.8	0.3	6	0.4	2 (0.5)	624.3	0.3	2	0.3
頻脈	2 (0.3)	1330.6	0.2	2	0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
上室性不整脈	[redacted]									
肝胆道系障害	5 (0.6)	1329.2	0.4	6	0.4	5 (1.3)	623.1	0.8	6	1.0
胆石症	3 (0.4)	1331.7	0.2	3	0.2	2 (0.5)	624.3	0.3	2	0.3
肝臓痛	[redacted]									
急性胆管炎										
胆道仙痛										
肝硬変										
胆管拡張										
胆嚢炎										
薬物性肝障害										
耳および迷路障害	[redacted]									
回転性めまい										
耳鳴										
眼障害	3 (0.4)	1332.4	0.2	3	0.2	3 (0.8)	623.7	0.5	4	0.6

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
結膜出血 複視 霧視	1 (0.1)	1333.4	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	624.5	0.3	2	0.3
視力障害 視力低下										
外科および内科処置 薬剤漸増漸減										
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	1334.1	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	625.9	0.3	2	0.3
血小板減少症 赤血球増加症 鉄欠乏性貧血										
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	1334.5	0.1	1	<0.1	2 (0.5)	625.3	0.3	2	0.3
勃起不全 月経中間期出血 骨盤痛										
先天性、家族性および遺伝性障害 包茎										
妊娠、産褥および周産期の状態 異所性妊娠										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
甲状腺乳頭癌 扁平上皮癌										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

5: Severe adverse even s - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim)

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	800					395				
Observation time (years)	1335.3					627.0				
Events	71 (8.9)	1257.4	5.6	103	7.7	33 (8.4)	599.0	5.5	46	7.3
胃腸障害	16 (2.0)	1314.9	1.2	24	1.8	3 (0.8)	625.5	0.5	3	0.5
悪心	[redacted]									
下痢	4 (0.5)	1330.4	0.3	4	0.3	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
嘔吐	[redacted]									
上腹部痛										
胃穿孔										
口内乾燥										
消化不良										
大腸ポリープ										
腸閉塞										
直腸出血										
腹痛										
腹部膨満										
口腔障害										
食中毒										
感染症および寄生虫症	13 (1.6)	1322.3	1.0	15	1.1	6 (1.5)	622.0	1.0	8	1.3
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	[redacted]									
虫垂炎										
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.1)	1332.3	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
ウイルス性胃腸炎	[redacted]									
シュードモナス感染										
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪										
気管支炎	[redacted]									
憩室炎										
尿路感染	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
敗血症性ショック	[redacted]									
腹壁膿瘍										
蜂巣炎										
肛門膿瘍										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
カンピロバクター胃腸炎 レンサ球菌性壊死性筋膜炎 下気道感染 感染性漿液腫 大腸菌性前立腺炎 肺炎	[redacted]									
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.9)	1330.0	0.5	7	0.5	2 (0.5)	623.8	0.3	2	0.3
背部痛 関節障害 関節痛	[redacted]									
椎間板障害	1 (0.1)	1335.0	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.3	0.2	1	0.2
変形性関節症 肩回旋筋腱板症候群	[redacted]									
傷害、中毒および処置合併症	7 (0.9)	1329.5	0.5	10	0.7	4 (1.0)	624.1	0.6	4	0.6
関節損傷 腰椎骨折 再狭窄 処置後血腫 大腿骨頚部骨折 転倒 頭部損傷 剥離骨折 脛骨骨折 靭帯捻挫 鎖骨骨折 処置による疼痛 足関節部骨折 頭蓋底骨折	[redacted]									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (0.9)	1330.1	0.5	7	0.5	5 (1.3)	624.1	0.8	6	1.0
結腸腺癌 甲状腺乳頭癌 神経膠芽細胞腫 乳癌第１期	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
乳癌第２期 乳腺浸潤性小葉癌 膵腺管癌 悪性黒色腫 遠隔転移を伴う乳癌 芽球増加を伴う骨髄異形成症候群 前立腺癌 肺の悪性新生物 表皮内悪性黒色腫	[redacted]									
心臓障害	6 (0.8)	1330.6	0.5	7	0.5	2 (0.5)	627.0	0.3	2	0.3
不安定狭心症 拡張型心筋症 冠動脈狭窄 心筋梗塞 心房細動 急性冠動脈症候群 心不全	[redacted]									
神経系障害	5 (0.6)	1332.4	0.4	5	0.4	5 (1.3)	622.3	0.8	5	0.8
くも膜下出血	[redacted]									
失神	1 (0.1)	1334.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.9	0.2	1	0.2
若年性ミオクロニーてんかん 脳卒中 片頭痛 頭痛 脳浮腫 末梢性ニューロパチー	[redacted]									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.4)	1331.1	0.2	3	0.2	4 (1.0)	622.7	0.6	4	0.6
いびき 呼吸困難 呼吸不全 咳嗽 肺塞栓症 肺水腫 鼻出血	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
腎および尿路障害	3 (0.4)	1331.9	0.2	3	0.2	3 (0.8)	624.8	0.5	3	0.5
腎結石症	1 (0.1)	1335.2	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.2	0.2	1	0.2
腎尿細管壊死	[redacted]									
腎不全										
蛋白尿										
排尿躊躇										
代謝および栄養障害	3 (0.4)	1331.9	0.2	3	0.2	2 (0.5)	626.6	0.3	2	0.3
食欲減退	[redacted]									
脱水										
低カリウム血症	1 (0.1)	1335.1	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	626.7	0.2	1	0.2
高血糖	[redacted]									
臨床検査	3 (0.4)	1330.6	0.2	5	0.4	1 (0.3)	626.8	0.2	1	0.2
リパーゼ増加	[redacted]									
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted]									
血清フェリチン増加	[redacted]									
血中ビリルビン増加										
体重減少										
末期肝疾患モデルスコア増加										
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3)	1334.6	0.1	2	0.1	1 (0.3)	626.3	0.2	1	0.2
胸痛	[redacted]									
死亡										
疲労										
肝胆道系障害	2 (0.3)	1333.4	0.1	2	0.1	2 (0.5)	626.6	0.3	3	0.5
急性胆管炎	[redacted]									
自己免疫性肝炎										
肝病変										
胆石症										
胆嚢炎										
眼障害	[redacted]									
白内障										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

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

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
耳および迷路障害	[redacted]									
頭位性回転性めまい										
精神障害	1 (0.1)	1334.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	627.0	0.2	1	0.2
心的外傷後ストレス障害	[redacted]									
自殺企図										
先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]									
包茎										
内分泌障害	[redacted]									
多嚢胞性卵巣症候群										
妊娠、産褥および周産期の状態	[redacted]									
異所性妊娠										
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	1332.8	0.1	2	0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
そう痒症	1 (0.1)	1332.8	0.1	1	<0.1	1 (0.3)	625.5	0.2	1	0.2
発疹	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Table of contents

Page

1: Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese 3

2: Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese 12

3: Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese 14

4: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese 15

5: Severe adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese 18

Displays of adverse events

1: Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	95					46				
Observation time (years)	191.9					97.2				
Events	89 (93.7)	24.9	357.8	527	274.6	39 (84.8)	21.7	179.8	259	266.3
胃腸障害	66 (69.5)	72.4	91.2	156	81.3	24 (52.2)	56.6	42.4	53	54.5
便秘	22 (23.2)	156.4	14.1	22	11.5	2 (4.3)	92.0	2.2	3	3.1
悪心	19 (20.0)	156.4	12.2	23	12.0	4 (8.7)	89.6	4.5	5	5.1
下痢	19 (20.0)	153.6	12.4	25	13.0	5 (10.9)	90.8	5.5	6	6.2
嘔吐	11 (11.6)	174.1	6.3	15	7.8	6 (13.0)	85.5	7.0	8	8.2
腹部不快感	9 (9.5)	178.4	5.0	14	7.3	1 (2.2)	96.2	1.0	1	1.0
胃腸障害	6 (6.3)	181.4	3.3	6	3.1	2 (4.3)	94.3	2.1	2	2.1
上腹部痛	5 (5.3)	181.7	2.8	5	2.6	1 (2.2)	97.0	1.0	1	1.0
大腸ポリープ	5 (5.3)	186.4	2.7	6	3.1	1 (2.2)	96.0	1.0	1	1.0
痔核	4 (4.2)	187.8	2.1	4	2.1	2 (4.3)	94.9	2.1	2	2.1
腹痛	3 (3.2)	187.3	1.6	3	1.6	1 (2.2)	96.6	1.0	1	1.0
慢性胃炎	3 (3.2)	188.0	1.6	3	1.6	2 (4.3)	94.2	2.1	2	2.1
胃ポリープ	[redacted]									
胃炎	2 (2.1)	187.6	1.1	2	1.0	1 (2.2)	95.4	1.0	1	1.0
胃食道逆流性疾患	2 (2.1)	189.5	1.1	2	1.0	3 (6.5)	93.6	3.2	3	3.1
過敏性腸症候群	[redacted]									
消化不良	2 (2.1)	189.9	1.1	2	1.0	2 (4.3)	94.5	2.1	2	2.1
心窩部不快感	[redacted]									
腹部膨満	2 (2.1)	187.4	1.1	2	1.0	2 (4.3)	94.0	2.1	3	3.1
裂孔ヘルニア	2 (2.1)	187.9	1.1	2	1.0	1 (2.2)	96.3	1.0	1	1.0
びらん性胃炎	1 (1.1)	189.4	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.6	1.0	1	1.0
下腹部痛 急性膵炎 虚血性大腸炎 血便排泄 口角口唇炎	[redacted]									
口内炎	1 (1.1)	191.8	0.5	1	0.5	2 (4.3)	95.0	2.1	2	2.1
好酸球性食道炎	[redacted]									
歯痛	1 (1.1)	190.2	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.7	1.0	1	1.0
痔瘻 腸炎	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
腸憩室	[redacted]									
齲歯	1 (1.1)	191.2	0.5	1	0.5	2 (4.3)	95.2	2.1	2	2.1
十二指腸炎	[redacted]									
腸閉塞										
軟便										
膵嚢胞										
感染症および寄生虫症	53 (55.8)	111.5	47.5	92	47.9	30 (65.2)	50.9	58.9	75	77.1
ＣＯＶＩＤ－１９	18 (18.9)	168.6	10.7	21	10.9	8 (17.4)	87.7	9.1	8	8.2
上咽頭炎	16 (16.8)	173.4	9.2	19	9.9	17 (37.0)	76.6	22.2	25	25.7
コロナウイルス感染	5 (5.3)	188.0	2.7	5	2.6	7 (15.2)	90.1	7.8	8	8.2
膀胱炎	4 (4.2)	185.4	2.2	8	4.2	3 (6.5)	93.9	3.2	3	3.1
胃腸炎	3 (3.2)	189.0	1.6	3	1.6	3 (6.5)	95.7	3.1	3	3.1
外耳炎	3 (3.2)	188.9	1.6	3	1.6	1 (2.2)	95.0	1.1	2	2.1
結膜炎	[redacted]									
気管支炎										
腎盂腎炎										
帯状疱疹										
尿路感染										
インフルエンザ	1 (1.1)	191.2	0.5	1	0.5	2 (4.3)	95.8	2.1	2	2.1
ヘルペスウイルス感染	[redacted]									
咽頭炎	1 (1.1)	191.6	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.4	1.0	1	1.0
感染性瘙孔	[redacted]									
眼部単純ヘルペス										
憩室炎										
口腔ヘルペス	1 (1.1)	190.1	0.5	2	1.0	1 (2.2)	95.7	1.0	1	1.0
細菌性結膜炎	[redacted]									
細菌性耳下腺炎										
歯周炎										
歯肉炎	1 (1.1)	191.9	0.5	1	0.5	2 (4.3)	94.5	2.1	2	2.1
足部白癬	[redacted]									
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.1)	189.1	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.6	1.0	1	1.0
敗血症性ショック	[redacted]									
肺炎										
麦粒腫	1 (1.1)	190.0	0.5	1	0.5	1 (2.2)	97.1	1.0	1	1.0
皮膚カンジダ	[redacted]									
鼻炎	1 (1.1)	190.2	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.1	1.1	1	1.0

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
蜂巣炎	1 (1.1)	189.1	0.5	1	0.5	1 (2.2)	94.5	1.1	1	1.0
せつ	[redacted]									
ウイルス性胃腸炎										
ウイルス性結膜炎										
ヘリコバクター性胃炎										
感染性皮膚嚢腫										
口腔カンジダ症										
耳下腺炎										
大腸菌性前立腺炎										
蓄膿										
中耳炎										
副鼻腔炎										
扁桃炎										
皮膚および皮下組織障害	29 (30.5)	148.7	19.5	36	18.8	13 (28.3)	75.0	17.3	23	23.7
湿疹	9 (9.5)	180.9	5.0	9	4.7	4 (8.7)	91.0	4.4	5	5.1
そう痒症	6 (6.3)	180.8	3.3	7	3.6	3 (6.5)	95.6	3.1	3	3.1
皮膚炎	[redacted]									
発疹	3 (3.2)	187.0	1.6	3	1.6	2 (4.3)	94.5	2.1	2	2.1
アレルギー性皮膚炎										
ざ瘡										
アトピー性皮膚炎										
脂漏性皮膚炎										
手掌紅斑										
水疱										
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	190.1	0.5	1	0.5	1 (2.2)	94.6	1.1	1	1.0
皮膚刺激	[redacted]									
皮膚障害										
皮膚嚢腫										
蕁麻疹										
乾癬										
汗疹										
間擦疹										
陥入爪										
手皮膚炎										
水疱性皮膚炎										
接触皮膚炎										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
皮下出血	[redacted]									
皮脂欠乏症										
皮膚潰瘍										
筋骨格系および結合組織障害	26 (27.4)	152.8	17.0	40	20.8	16 (34.8)	73.0	21.9	19	19.5
背部痛	8 (8.4)	180.3	4.4	9	4.7	1 (2.2)	96.5	1.0	1	1.0
関節痛	7 (7.4)	180.9	3.9	7	3.6	5 (10.9)	89.6	5.6	5	5.1
変形性関節症	4 (4.2)	186.2	2.1	4	2.1	2 (4.3)	92.9	2.2	2	2.1
結節性変形性関節症	[redacted]									
四肢痛	3 (3.2)	186.1	1.6	4	2.1	1 (2.2)	95.1	1.1	1	1.0
筋骨格系胸痛	[redacted]									
筋肉痛	2 (2.1)	190.3	1.1	2	1.0	2 (4.3)	93.5	2.1	3	3.1
筋痙縮	2 (2.1)	190.7	1.0	2	1.0	1 (2.2)	96.2	1.0	1	1.0
骨粗鬆症	[redacted]									
関節腫脹										
肩回旋筋腱板症候群										
弾発指										
軟骨石灰化症										
乾癬性関節症										
頚部痛										
腰部脊柱管狭窄症										
脊柱管狭窄症										
変形性脊椎症										
傷害、中毒および処置合併症	20 (21.1)	164.8	12.1	34	17.7	11 (23.9)	81.0	13.6	16	16.5
靭帯捻挫	4 (4.2)	188.6	2.1	4	2.1	1 (2.2)	95.7	1.0	1	1.0
腰椎骨折	[redacted]									
挫傷	2 (2.1)	191.3	1.0	3	1.6	3 (6.5)	93.5	3.2	3	3.1
歯牙破折	2 (2.1)	190.6	1.0	2	1.0	1 (2.2)	94.1	1.1	1	1.0
動物咬傷	2 (2.1)	190.7	1.0	2	1.0	1 (2.2)	95.4	1.0	1	1.0
剥離骨折	[redacted]									
免疫反応	2 (2.1)	188.3	1.1	2	1.0	2 (4.3)	93.0	2.2	2	2.1
関節損傷	[redacted]									
骨折										
再狭窄										
処置による悪心										
処置後血腫										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
処置後発熱	[redacted]									
上顎炎										
節足動物刺傷										
節足動物咬傷	1 (1.1)	191.8	0.5	1	0.5	1 (2.2)	96.5	1.0	1	1.0
創傷										
転倒	1 (1.1)	191.7	0.5	2	1.0	1 (2.2)	96.0	1.0	1	1.0
凍瘡	[redacted]									
頭部損傷										
尾骨骨折										
肋骨骨折										
脛骨骨折										
肩骨折										
足骨折										
損傷										
凍傷										
熱射病										
皮膚擦過傷										
代謝および栄養障害	19 (20.0)	158.8	12.0	21	10.9	10 (21.7)	83.7	11.9	12	12.3
食欲減退	[redacted]									
脱水										
２型糖尿病	1 (1.1)	191.6	0.5	1	0.5	4 (8.7)	92.6	4.3	5	5.1
高カリウム血症	[redacted]									
高アミラーゼ血症										
高リパーゼ血症										
低ナトリウム血症										
糖尿病										
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (18.9)	164.8	10.9	25	13.0	9 (19.6)	82.8	10.9	17	17.5
倦怠感	7 (7.4)	182.1	3.8	11	5.7	4 (8.7)	90.8	4.4	4	4.1
発熱	4 (4.2)	184.0	2.2	4	2.1	2 (4.3)	92.4	2.2	7	7.2
穿刺部位疼痛	3 (3.2)	187.6	1.6	3	1.6	2 (4.3)	94.2	2.1	2	2.1
異常感	[redacted]									
医薬品副作用										
胸痛										
注射部位出血										
注射部位内出血										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
浮腫	[redacted]									
末梢性浮腫										
小結節										
穿刺部位出血										
注射部位疼痛										
無力症										
神経系障害	17 (17.9)	160.5	10.6	24	12.5	5 (10.9)	90.1	5.5	5	5.1
頭痛	[redacted]									
浮動性めまい	3 (3.2)	188.0	1.6	4	2.1	3 (6.5)	93.5	3.2	3	3.1
異常感覚	[redacted]									
体位性めまい										
ラクナ梗塞										
感覚鈍麻										
顔面麻痺										
頚腕症候群										
手根管症候群										
知覚過敏										
肋間神経痛										
神経痛										
味覚障害										
臨床検査	14 (14.7)	175.6	8.0	17	8.9	2 (4.3)	95.2	2.1	2	2.1
リパーゼ増加	[redacted]									
体重減少										
コロナウイルス検査陽性										
肝機能検査値上昇										
肝酵素上昇										
血中ビリルビン増加										
国際標準比増加										
前立腺特異性抗原増加										
尿潜血陽性										
尿中蛋白陽性										
便潜血陽性										
膵酵素増加										
血圧上昇										
末期肝疾患モデルスコア増加										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
眼障害	13 (13.7)	174.5	7.5	17	8.9	6 (13.0)	90.3	6.6	7	7.2
白内障	4 (4.2)	186.2	2.1	5	2.6	2 (4.3)	96.1	2.1	2	2.1
アレルギー性結膜炎	3 (3.2)	186.8	1.6	3	1.6	1 (2.2)	96.9	1.0	1	1.0
眼瞼炎	[redacted]									
眼の炎症										
結膜びらん										
視力低下										
正常眼圧緑内障										
潰瘍性角膜炎										
網膜動脈閉塞										
睫毛乱生										
アレルギー性眼瞼炎										
眼精疲労										
網膜分離症										
緑内障										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (10.5)	177.9	5.6	11	5.7	11 (23.9)	89.8	12.2	13	13.4
アレルギー性鼻炎	2 (2.1)	188.0	1.1	2	1.0	2 (4.3)	95.8	2.1	2	2.1
上気道の炎症	2 (2.1)	190.9	1.0	2	1.0	1 (2.2)	97.2	1.0	1	1.0
喘息	[redacted]									
過換気										
咳嗽	1 (1.1)	190.4	0.5	2	1.0	3 (6.5)	94.6	3.2	3	3.1
口腔咽頭痛	1 (1.1)	189.9	0.5	1	0.5	2 (4.3)	95.9	2.1	2	2.1
口腔咽頭不快感	[redacted]									
咳喘息										
睡眠時無呼吸症候群										
肥厚性鼻炎										
鼻出血										
腎および尿路障害	10 (10.5)	180.3	5.5	11	5.7	4 (8.7)	89.6	4.5	4	4.1
尿管結石症	3 (3.2)	187.6	1.6	3	1.6	2 (4.3)	92.1	2.2	2	2.1
夜間頻尿	[redacted]									
尿路結石										
血尿										
腎石灰沈着症										
水腎症										
排尿困難										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
頻尿	[redacted]									
耳および迷路障害	7 (7.4)	187.5	3.7	11	5.7	3 (6.5)	93.4	3.2	4	4.1
回転性めまい	6 (6.3)	189.9	3.2	6	3.1	1 (2.2)	96.8	1.0	2	2.1
メニエール病	[redacted]									
頭位性回転性めまい	1 (1.1)	189.6	0.5	3	1.6	1 (2.2)	95.1	1.1	1	1.0
難聴	[redacted]									
耳石症										
精神障害	7 (7.4)	182.5	3.8	9	4.7	1 (2.2)	96.7	1.0	1	1.0
不眠症	[redacted]									
うつ病	1 (1.1)	191.0	0.5	1	0.5	1 (2.2)	96.7	1.0	1	1.0
パニック発作	[redacted]									
適応障害										
不安										
血液およびリンパ系障害	4 (4.2)	183.2	2.2	4	2.1	1 (2.2)	94.8	1.1	1	1.0
貧血	2 (2.1)	188.6	1.1	2	1.0	1 (2.2)	94.8	1.1	1	1.0
鉄欠乏性貧血	[redacted]									
白血球減少症										
血管障害	4 (4.2)	187.4	2.1	4	2.1	2 (4.3)	96.8	2.1	2	2.1
低血圧	[redacted]									
高血圧	1 (1.1)	190.7	0.5	1	0.5	2 (4.3)	96.8	2.1	2	2.1
深部静脈血栓症	[redacted]									
肝胆道系障害	3 (3.2)	188.4	1.6	5	2.6	1 (2.2)	97.0	1.0	1	1.0
胆石症	2 (2.1)	189.2	1.1	2	1.0	1 (2.2)	97.0	1.0	1	1.0
急性胆管炎	[redacted]									
胆嚢ポリープ										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.2)	189.4	1.6	3	1.6	1 (2.2)	97.2	1.0	1	1.0
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	[redacted]									
血管線維腫	[redacted]									
乳癌第２期										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
結腸直腸腺腫	[redacted]									
心臓障害	2 (2.1)	187.9	1.1	3	1.6	2 (4.3)	93.1	2.1	2	2.1
心室性期外収縮	[redacted]									
頻脈										
狭心症										
動悸										
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	189.6	0.5	1	0.5	1 (2.2)	96.1	1.0	1	1.0
前立腺炎	[redacted]									
閉経期症状										
先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]									
包茎										
内分泌障害	[redacted]									
副腎機能不全										
免疫系障害	[redacted]									
季節性アレルギー										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

2: Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	95					46				
Observation time (years)	191.9					97.2				
Events	20 (21.1)	163.7	12.2	32	16.7	6 (13.0)	87.9	6.8	8	8.2
胃腸障害	5 (5.3)	186.1	2.7	6	3.1	1 (2.2)	96.0	1.0	1	1.0
大腸ポリープ	3 (3.2)	188.7	1.6	4	2.1	1 (2.2)	96.0	1.0	1	1.0
急性膵炎	[redacted]									
虚血性大腸炎										
傷害、中毒および処置合併症	[redacted]									
関節損傷										
腰椎骨折										
再狭窄										
処置後血腫										
頭部損傷										
脛骨骨折										
靭帯捻挫										
感染症および寄生虫症	3 (3.2)	186.6	1.6	3	1.6	1 (2.2)	95.1	1.1	1	1.0
憩室炎	[redacted]									
腎盂腎炎										
敗血症性ショック										
大腸菌性前立腺炎										
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.2)	188.8	1.6	3	1.6	1 (2.2)	94.8	1.1	1	1.0
関節痛	[redacted]									
結節性変形性関節症										
変形性関節症										
眼障害	[redacted]									
白内障										
腎および尿路障害	2 (2.1)	190.2	1.1	2	1.0	1 (2.2)	94.2	1.1	1	1.0
尿管結石症	1 (1.1)	190.4	0.5	1	0.5	1 (2.2)	94.2	1.1	1	1.0
尿路結石	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Serious adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.1)	190.2	1.1	2	1.0	1 (2.2)	97.2	1.0	1	1.0
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	[redacted]									
乳癌第２期	[redacted]									
結腸直腸腺腫	[redacted]									
肝胆道系障害	[redacted]									
急性胆管炎	[redacted]									
耳および迷路障害	[redacted]									
頭位性回転性めまい	[redacted]									
神経系障害	[redacted]									
手根管症候群	[redacted]									
先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]									
包茎	[redacted]									
内分泌障害	[redacted]									
副腎機能不全	[redacted]									
臨床検査	[redacted]									
前立腺特異性抗原増加	[redacted]									
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]									
小結節	[redacted]									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]									
睡眠時無呼吸症候群	[redacted]									
精神障害	[redacted]									
うつ病	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

3: Adverse events leading to premature trial product discontinuation - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	95					46				
Observation time (years)	191.9					97.2				
Events	[redacted]									
胃腸障害 悪心	[redacted]									
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） フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and 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
29MAR2025:03:39:05 - taesocptsum.sas/taetrtdiscsocptot.txt

4: Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	95					46				
Observation time (years)	191.9					97.2				
Events	61 (64.2)	82.6	73.9	163	84.9	15 (32.6)	73.3	20.5	30	30.8
胃腸障害	48 (50.5)	102.9	46.7	96	50.0	10 (21.7)	82.5	12.1	20	20.6
悪心	19 (20.0)	156.4	12.2	23	12.0	2 (4.3)	92.8	2.2	2	2.1
便秘	[redacted]									
下痢	11 (11.6)	168.5	6.5	17	8.9	3 (6.5)	92.2	3.3	4	4.1
腹部不快感	9 (9.5)	178.4	5.0	14	7.3	1 (2.2)	96.2	1.0	1	1.0
嘔吐	8 (8.4)	178.9	4.5	8	4.2	3 (6.5)	90.5	3.3	5	5.1
胃腸障害	6 (6.3)	181.4	3.3	6	3.1	1 (2.2)	96.4	1.0	1	1.0
上腹部痛	3 (3.2)	185.1	1.6	3	1.6	1 (2.2)	97.0	1.0	1	1.0
心窩部不快感	[redacted]									
腹痛										
腹部膨満	2 (2.1)	187.4	1.1	2	1.0	2 (4.3)	96.1	2.1	2	2.1
胃炎	[redacted]									
急性膵炎										
口内炎										
好酸球性食道炎										
痔核										
胃食道逆流性疾患										
消化不良										
軟便										
代謝および栄養障害	16 (16.8)	163.1	9.8	18	9.4	1 (2.2)	95.1	1.1	2	2.1
食欲減退	[redacted]									
脱水										
高アミラーゼ血症										
高リパーゼ血症										
臨床検査	[redacted]									
リパーゼ増加										
体重減少										
血中ビリルビン増加										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
膵酵素増加	[redacted]									
神経系障害	[redacted]									
異常感覚										
頭痛										
体位性めまい										
知覚過敏										
浮動性めまい										
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.3)	186.4	3.2	10	5.2	2 (4.3)	94.3	2.1	3	3.1
倦怠感	4 (4.2)	187.0	2.1	8	4.2	1 (2.2)	96.4	1.0	1	1.0
異常感	[redacted]									
注射部位内出血										
穿刺部位出血										
無力症										
感染症および寄生虫症	3 (3.2)	185.0	1.6	5	2.6	1 (2.2)	95.6	1.0	1	1.0
コロナウイルス感染	[redacted]									
憩室炎										
膀胱炎										
歯肉炎										
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)	184.6	1.6	3	1.6	3 (6.5)	91.8	3.3	3	3.1
アレルギー性皮膚炎	[redacted]									
湿疹	1 (1.1)	189.2	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.2	1.1	1	1.0
皮膚刺激	[redacted]									
水疱性皮膚炎										
皮下出血										
筋骨格系および結合組織障害	[redacted]									
筋肉痛										
四肢痛										
血管障害	[redacted]									
高血圧										
低血圧										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Adverse events - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
精神障害										
うつ病										
適応障害										
肝胆道系障害										
急性胆管炎										
胆石症										
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
口腔咽頭不快感										
耳および迷路障害										
回転性めまい										
傷害、中毒および処置合併症										
再狭窄										
心臓障害	1 (1.1)	189.6	0.5	1	0.5	1 (2.2)	95.2	1.1	1	1.0
頻脈										
動悸										
先天性、家族性および遺伝性障害										
包茎										

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

5: Severe adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg N (%)	PYI	I	E	R	Placebo N (%)	PYI	I	E	R
Number of subjects	95					46				
Observation time (years)	191.9					97.2				
Events	12 (12.6)	173.5	6.9	17	8.9	1 (2.2)	95.1	1.1	1	1.0
傷害、中毒および処置合併症 関節損傷 腰椎骨折 再狭窄 頭部損傷 脛骨骨折 靭帯捻挫	[redacted]									
感染症および寄生虫症 憩室炎 敗血症性ショック 大腸菌性前立腺炎	2 (2.1)	189.0	1.1	2	1.0	1 (2.2)	95.1	1.1	1	1.0
眼障害 白内障	[redacted]									
胃腸障害 大腸ポリープ	[redacted]									
肝胆道系障害 急性胆管炎	[redacted]									
筋骨格系および結合組織障害 変形性関節症	[redacted]									
耳および迷路障害 頭位性回転性めまい	[redacted]									
先天性、家族性および遺伝性障害 包茎	[redacted]									

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.

Severe adverse events - by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set (interim) - Trial 4553 - Japanese

System organ class Preferred term	Sema 2.4 mg					Placebo				
	N	(%)	PYI	I	E	R	N	(%)	PYI	I	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	[redacted]											
乳癌第２期	[redacted]											

%: Percentage of subjects with at least one event, E: Number of events, I: Incidence (number of incident events per 100 PYI), N: Number of subjects with at least one event, PYE: Person-years of exposure, PYI : Person-years at risk of incident event, where time at risk is the duration until the first event or the end of the period, whichever comes first, PYO: The duration of the in-trial period in years, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). MedDRA version 27.0. Table is sorted in descending order by system organ class and preferred term based on the percentage of subjects with at least one event in the Semaglutide 2.4 mg arm.