ウゴーヒ皮下注 0.25mg SD
ウゴーヒ皮下注 0.5mg SD
ウゴーヒ皮下注 1.0mg SD
ウゴーヒ皮下注 1.7mg SD
ウゴーヒ皮下注 2.4mg SD

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 5
略語一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬剤クラス及び特徴 8
2.5.1.2 メディカルニーズ及び開発の経緯 9
2.5.1.3 肥満症のための皮下投与用セマグルチドのグローバル臨床開発プログラム 11
2.5.1.4 日本の規制当局との協議 13
2.5.1.5 臨床データパッケージ 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 臨床薬理に関する評価の根拠資料 18
2.5.3.2 薬物動態の評価 18
2.5.3.2.1 定常状態における薬物動態 18
2.5.3.2.2 用量比例性 19
2.5.3.2.3 母集団薬物動態解析 19
2.5.3.3 薬力学的作用の評価 19
2.5.3.4 オゼンピック皮下注の臨床薬理データの肥満症プログラムへの適用 20
2.5.3.4.1 薬物相互作用 20
2.5.3.4.2 QTc による心室再分極 21
2.5.3.5 曝露量-反応解析 21
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 有効性評価の概要 23
2.5.4.1.1 第 3 相試験プログラム 23
2.5.4.1.2 第 3 相試験プログラムにおける用量の選択及び用量漸増 25
2.5.4.1.3 目的及びエンドポイント 25
2.5.4.1.4 Estimand 及び統計的考察 26
2.5.4.2 試験対象集団 27
2.5.4.2.1 被験者の内訳 27
2.5.4.2.2 被験者背景 29
2.5.4.3 体重及び関連パラメータに対する効果 30
2.5.4.3.1 体重－ベースラインからの変化 30
2.5.4.3.2 体重－レスポンダー 34
2.5.4.3.3 BMI 及びウエスト周囲長 35
2.5.4.3.4 体重に関連するその他の結果 36

2.5.4.4 合併症の改善（2 型糖尿病、高血圧及び脂質異常症）.....37
2.5.4.4.1 糖代謝に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である 2 型糖尿病の改善.....37
2.5.4.4.2 血圧に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である高血圧の改善.....39
2.5.4.4.3 脂質に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である脂質異常症の改善.....41
2.5.4.5 患者報告アウトカム.....43
2.5.4.6 部分集団における体重変化の結果の比較.....44
2.5.4.7 推奨用法・用量.....44
2.5.5 安全性の概括評価.....46
2.5.5.1 安全性評価の概要.....46
2.5.5.1.1 安全性評価の対象試験.....46
2.5.5.1.2 データの併合.....46
2.5.5.1.3 観察期間.....46
2.5.5.1.4 注目すべき安全性領域及びデータ収集.....47
2.5.5.2 全体的な安全性及び忍容性プロファイル.....48
2.5.5.3 死亡.....52
2.5.5.4 その他の重篤な有害事象.....53
2.5.5.5 治験薬投与の中止に至った有害事象.....53
2.5.5.6 推奨用法・用量に関する評価.....54
2.5.5.7 部分集団における安全性及び忍容性プロファイル.....54
2.5.5.8 妊娠.....55
2.5.5.9 注目すべき安全性領域.....55
2.5.5.9.1 胃腸障害.....55
2.5.5.9.2 胆嚢関連障害.....56
2.5.5.9.3 急性膵炎.....57
2.5.5.9.4 心血管障害.....57
2.5.5.9.5 新生物.....58
2.5.5.9.6 肝障害.....59
2.5.5.9.7 急性腎不全.....60
2.5.5.9.8 低血糖.....60
2.5.5.9.9 網膜障害.....61
2.5.5.9.10 免疫原性.....62
2.5.5.9.11 精神障害.....63
2.5.5.9.12 稀な事象.....64
2.5.5.10 その他の安全性領域.....65
2.5.5.10.1 臨床検査値の評価.....65
2.5.5.10.2 身体所見.....65
2.5.5.10.3 投薬過誤、薬物乱用又は誤用及び過量投与.....65
2.5.5.10.4 治験薬による病原体感染の疑い.....65

2.5.5.10.5　離脱症状及び反跳現象 65
2.5.5.10.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 66
2.5.5.10.7　テクニカルな苦情 66
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 67
2.5.6.1　治療の背景 67
2.5.6.1.1　疾患又は症状 67
2.5.6.1.2　現行の治療 68
2.5.6.2　ベネフィット 68
2.5.6.2.1　体重減少 68
2.5.6.2.2　合併症の改善：2 型糖尿病（糖代謝に対する効果）、高血圧（血圧に対する効果）、脂質異常症（脂質に対する効果） 69
2.5.6.2.3　その他のベネフィット 70
2.5.6.3　リスク 71
2.5.6.3.1　全般的な安全性プロファイル及び忍容性 71
2.5.6.3.2　胃腸障害 71
2.5.6.3.3　その他の考慮すべきリスク 72
2.5.6.4　ベネフィットリスク評価 73
参考文献 74

図目次

ページ

図 2.5.1-1 日本の承認申請における臨床データパッケージ：評価資料及び参考資料.....14
図 2.5.3-1 試験別のベースラインからの体重変化率（%）とセマグルチド曝露量の関係 22
図 2.5.4-1 第 3 相試験のデザインの概要（4382、4373 及び 4374 試験） 24
図 2.5.4-2 ベースラインからの体重変化の推移－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験） 32
図 2.5.4-3 ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験） 33
図 2.5.4-4 68 週において体重減少率の目標値を達成した被験者の割合－in-trial 観察期間（4382、4373 及び 4374 試験） 35
図 2.5.4-5 ベースラインからの HbA1c 変化量の推移－in-trial 観察期間－スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無別（4382 試験） 39

表目次

ページ

表 2.5.1-1 肥満症のためのセマグルチドの臨床開発プログラムに含まれる完了した臨床試験.....12
表 2.5.2-1 第 3 相試験で使用したセマグルチド製剤及び市販予定のセマグルチド製剤の主な特徴.....16
表 2.5.4-1 試験対象集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験） 24
表 2.5.4-2 被験者の内訳（4382、4373 及び 4374 試験） 28
表 2.5.4-3 ベースラインの被験者背景及び疾患特性（4382、4373 及び 4374 試験） 30
表 2.5.4-4 ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）－治療方針 estimand－JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験） 34
表 2.5.4-5 内臓脂肪面積（CT スキャン）のベースラインから 68 週までの変化量－治療方針 estimand－CT スキャンを実施したサブグループ 37
表 2.5.4-6 ベースラインから 68 週までの HbA1c（%）の変化量－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験） 38
表 2.5.4-7 ベースラインから 68 週までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験） 40
表 2.5.4-8 脂質（mg/dL）－68 週におけるベースラインとの比－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験） 42
表 2.5.4-9 脂質（mg/dL）－記述統計量－in-trial 観察期間－JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験） 43
表 2.5.5-1 注目すべき安全性領域の概要（4382、4373 及び 4374 試験） 47
表 2.5.5-2 有害事象の概要－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団（4382、4373 及び 4374 試験） 50

略語一覧

ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AE	:	adverse event（有害事象）
ALT	:	alanin aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{avg}	:	average steady-state concentration（定常状態での平均濃度）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
COVID-19	:	Coronavirus disease SARS-CoV-2 2019（新型コロナウイルス感染症）
C-SSRS	:	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
CT	:	computerised tomography（コンピュータ断層撮影）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
CVOT	:	cardiovascular outcomes trial（心血管アウトカム試験）
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase-4（ジペプチジルペプチターゼ-4）
EAC	:	event adjudication committee（イベント判定委員会）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ETD	:	estimated treatment difference（治療間差の推定値）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FFA	:	free fatty acid（遊離脂肪酸）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	haemoglobin A1c
HDL	:	high-density lipoprotein（高比重リポタンパク）
HRQOL	:	health-related quality of life（健康関連の生活の質）
ICH	:	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IWQOL-Lite-CT	:	Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version
JASSO	:	Japan Society for the Study of Obesity（日本肥満学会）
LDL	:	low-density lipoprotein（低比重リポタンパク）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
NASH	:	non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
OAD	:	oral antidiabetic drug（経口糖尿病薬）
PHQ-9	:	Patient Health Questionnaire-9（患者さんの健康に関する質問票-9）
PK	:	pharmacokinetic（薬物動態）
PYE	:	patient years of exposure（曝露人年）
PYO	:	patient-years of observation（観察人年）
QoL	:	quality of life（生活の質）
SAE	:	serious adverse event（重篤な有害事象）
s.c.	:	subcutaneous(ly)（皮下投与）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SF-36	:	Short Form-36v2® Health Survey, Acute Version
STEP	:	Semaglutide Treatment Effect in People with obesity
STEP 1	:	NN9536-4373
STEP 2	:	NN9536-4374
STEP 3	:	NN9536-4375
STEP 4	:	NN9536-4376
STEP 6	:	NN9536-4382
T2D	:	type 2 diabetes（2 型糖尿病）

UACR	:	urinary albumin to creatinine ratio（尿アルブミン／尿クレアチニン比）
ULN	:	upper limit of normal range（基準範囲上限）
VAS	:	visual analogue scale（視覚的アナログスケール）
VFA	:	visceral fat area（内臓脂肪面積）
VLDL	:	very-low-density lipoprotein（超低比重リポタンパク）
WHO	:	World Health Organization（世界保健機構）

臨床試験の表記：

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

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

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬剤クラス及び特徴

本書には、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としての肥満症治療のための、セマグルチド（遺伝子組換え）（以下、セマグルチド）2.4 mg の週 1 回皮下投与を支持するデータを提示する。

セマグルチドはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログであり、GLP-1 受容体作動薬に分類され、ヒト GLP-1 と 94%の相同性を有している[1]。セマグルチドはリラグルチド（販売名：ビクトーザ、Saxenda）と同様にアシル化技術に基づいているが、より長い半減期を得るために構造を改変した。分子内の特異的修飾は次のとおりである：1）ジペプチジルペプチターゼ-4（DPP-4）に対する安定性を向上させるため、ペプチド骨格内第 8 位をアラニンから 2-アミノイソ酪酸に改変、及び 34 位のリジンをアルギニンへ置換（この位置におけるアシル化防止のため）、2）26 位のリジンと脂肪酸が結合しているγグルタミン酸との間に親水性スペーサーを附加、3）末端酸基を有するオクタデカン二酸を附加。スペーサーと脂肪酸はともに、アルブミン結合の増加に寄与し、血漿中セマグルチドの分解を遅延させ、結果的に腎クリアランスを低下させる。DPP-4 酵素に対する安定性の向上と合わせて、セマグルチドの半減期は約 1 週間まで延長され、セマグルチドを週 1 回皮下投与に適したものにしている[1]。

セマグルチドは、体重に対する効果だけでなく、糖代謝及び肥満に関連する他の合併症に対する効果も持つことから、体重管理（体重減少及び体重維持を含む）における新たな治療の可能性を有する。十分に検討された体内でのセマグルチドの作用は、GLP-1 受容体の特異的な活性化を介している。生体内の GLP-1 と GLP-1 受容体作動薬は、いずれも満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することによりエネルギー摂取量を減少させ、その結果体重を減少させる。セマグルチドを用いた試験では、プラセボと比較してセマグルチドにおいて、自由裁量の食事（*ad libitum* meal）でのエネルギー摂取量の低下、食行動のコントロールの改善、食事に対する渇望（乳製品及び塩味の効いた食物への渇望）の低下、甘い食べ物への欲求の低下、高脂肪食への嗜好の低下が示された[2,3,4]。このエネルギー摂取量の減少機序については多数の研究がなされており、満腹感や食欲を調節する領域である視床下部や後脳に発現する GLP-1 受容体が関与していると考えられている[5,6,7]。また、GLP-1 受容体は、膵臓、心臓、血管、腎臓及び免疫系の細胞においても発現しており、血糖降下作用、心血管系及び微小血管系における作用についても GLP-1 受容体が仲介している可能性がある[8,9,10]。

現在、2 型糖尿病の治療薬としてのセマグルチドの使用や、体重管理薬としての他の GLP-1 アナログの使用から、GLP-1 受容体作動薬の多くの臨床経験が得られている。セマグルチドの週 1 回皮下投与（最高用量 1.0 mg）は、オゼンピックの販売名で、2 型糖尿病の治療薬として世界各国で承認を取得しているほか、米国及びロシアでは、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者の心血管系リスク低減の適応でも承認を取得している。経口投与用のセマグルチドは、2 型糖尿病の治療薬として米国、カナダ、欧州及び日本で承認を取得している（販売名：リベルサス）。さらに、1 日 1 回投与の GLP-1 アナログであるリラグルチドは、日本以外の世界各国で体重管理を適応として承認を取得している（販売名：Saxenda）。2021 年 6 月には、体重管理のためのセマグルチド 2.4 mg（週 1 回皮下投与）が米国で承認を取得した。

肥満症のための皮下投与用のセマグルチドは、プレフィルドの単回使用ペン型注入器（DV3396）を用いた製剤を 5 規格上市する予定である〔注入容量は低用量の 3 用量（0.25、0.5 及び 1.0 mg）で 0.5 mL、高用量の 2 用量（1.7 及び 2.4 mg）で 0.75 mL〕。

2.5.1.2 メディカルニーズ及び開発の経緯

世界における肥満者の割合は非常に高く、さらに年々増加している[11,12,13,14,15,16,17]。現在、肥満は、その実質的な医学的、社会的及び経済的な影響により、世界中で最も重要な公衆衛生の課題の一つと考えられている[11,16,17,18,19,20]。肥満は様々な健康障害を引き起こすことが知られている。最も懸念されることは、肥満が早期の死亡に至る主な要因となる心血管疾患や特定の種類のがんの発生リスクを高めることである[21,22]。さらに、肥満は、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症、変形性関節症、尿失禁、喘息及び非アルコール性脂肪肝炎等を含む重大な疾患の発症に関わる危険因子としてよく知られている[23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39]。最近では、入院した COVID-19 感染患者では肥満を有する割合が高いことが報告されており[40]、他の感染症と同様に[41]、肥満は COVID-19 感染症が重症化する危険因子であることが示唆されている。また、肥満は、身体的健康を損ない、日常活動が制限されることにもつながり、健康関連の生活の質（QoL）に大きな影響を及ぼしたり、さらには肥満に対する偏見や差別が精神的健康を阻害する一因となりうる[42,43]。

このような重大な肥満に関連した問題を認識し、現在、多くの主要な国際団体／機関（Obesity Society[44]、World Obesity Federation[45]、American Medical Association[46]、Canadian Medical Association[47]、世界保健機構（WHO）[28]、American Association of Clinical Endocrinologists[48,49]、European Association for the Study of Obesity[50]を含む）が肥満を疾患として定義している[51]。

日本においても、肥満者の割合は年々増加している。厚生労働省より発出された国民健康・栄養調査（2019 年）では、成人男性の 33.0%及び成人女性の 22.3%が肥満（BMI 25 kg/m^2 以上と定義）と報告されている[52]。肥満による医療費の増加は日本でも認められており、合併症（血糖コントロール不良、高血圧及び脂質異常症を含む）の数が増えると医療費はさらに増加するとの報告がある[53,54]。日本肥満学会は、医学的に適切な治療及び管理の重要性を含め、肥満症に対する医学的認識を高めるために、東京宣言（2000 年）[55]、神戸宣言（2006 年）[56]、淡路宣言（2011 年）[57]、名古屋宣言（2015 年）[58]及び神戸宣言（2018 年）[59]と、肥満・肥満症に関する宣言を発表している。最新の神戸宣言では、肥満に関連する 23 学会が「領域横断的肥満症ワーキンググループ」を結成し、肥満症の撲滅を目指して領域を超えて協働することを合意した。さらに、第 41 回日本肥満学会（2021 年 3 月 21～22 日開催）の理事長提言において、肥満症治療の選択肢の 1 つとして、生活習慣改善と薬物療法の併用の展望について言及され、新たな薬物治療に対するメディカルニーズが示された。当該学会では、日本人の肥満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関する日本肥満学会・日本肥満症治療学会・日本糖尿病学会の合同コンセンサスステートメントが発表され、肥満症治療へのニーズが高いことが理解された。

日本肥満学会は最新の治療ガイドライン（以下、JASSO ガイドライン）[55]で「肥満」と「肥満症」を区別し、「肥満症」を治療すべき疾患と定義している。日本人は、欧米人と比較して BMI の高い（>30 kg/m^2）肥満者は少ないものの、軽度の肥満であっても肥満に起因する疾患の有病率は欧米と大きな差がない疾患も多い。BMI 25～30 kg/m^2 の日本人がここ数十年で 2～4 倍に増加し、この集団では動脈硬化危険因子が集積していたことも報告されている[55]。また、軽度の肥満であっても、内臓脂肪

の蓄積があると肥満に関連した合併症を有する傾向があることも報告されており、内臓脂肪面積（VFA）100 cm^2 以上の蓄積は、肥満に関連する合併症（高血圧、脂質異常症及び血糖コントロール不良を含む）を 1 つ以上を有することに相当すると言われている[60]。これらの点を踏まえ、JASSO ガイドラインでは、肥満症の診断基準は「BMI が 25 kg/m^2 以上で、以下のいずれかの条件を満たす場合：1）肥満に起因ないし関連する健康障害を有するか、健康障害の合併が予測される場合で減量を要するもの、2）腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査によって VFA 100 cm^2 以上と確認された内臓脂肪型肥満（健康障害の合併の有無は問わない）」とされている。

肥満に関連する合併症及び併存症のリスクは BMI の増加に伴って増大する。また、5～10%の体重減少により、肥満に関連する合併症（2 型糖尿病への進行を遅らせる等を含む）、身体症状及び QoL を改善することで、重要な健康上のベネフィットが得られる[61,62,63,64,65,66,67,68]。複数の研究から、2 型糖尿病の有無にかかわらず、肥満者の体重減少による心血管リスク及び死亡率に対する好ましい影響が示唆されている[38,69,70,71,72,73,74]。また、15%を超える体重減少は、特に糖尿病罹病期間が短い場合に、2 型糖尿病の寛解、左室駆出率の保たれた心不全の改善及び心血管死亡率の低下につながる可能性も示唆されている[75,76,77,78]。日本における調査研究（J-SMART）では、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術施行後の体重減少率が 20%を超える患者で糖尿病の寛解率が高くなり、体重減少率が 15%を超える患者で脂質異常症の寛解率がやや高くなる傾向がみられた[79]。

肥満治療は、食事及び運動療法を基本とした生活習慣への介入から開始される。しかしながら、肥満者における体重減少の達成と維持が困難な場合も多く、これは主に反作用的生物反応に関わるホメオスタシス機構による可能性が考えられる[48,49,80,81,82,83,84,85,86,87,88]。

国際的なガイドラインと同様に JASSO ガイドラインでは、肥満症と診断されたのち、健康障害の改善のための食事・運動・行動療法から成る生活習慣の改善を試みることが推奨されている。生活習慣改善療法では改善効果がみられない場合に、薬物療法を考慮する対象となる。JASSO ガイドラインにおける薬物療法の適応基準は、「BMI が 25 kg/m^2 以上で内臓脂肪面積 100 cm^2 以上かつ 11 の特定された健康障害を 2 つ以上有する場合」又は「BMI が 35 kg/m^2 以上で 11 の特定された健康障害を 1 つ以上有する場合」とされている。一方、BMI の増加と関連する合併症の数及び死亡率の増加との関連がみられており、肥満に関連する合併症の数及び死亡率は BMI が 27 kg/m^2 を超えると増加するという傾向も認められていることから[34,60,89,90,91,92,93,94]、当該集団においては薬物治療の介入の重要性がより高いと考えられる。上述のように、JASSO ガイドラインでは生活習慣改善療法で改善効果がみられない場合に、薬物療法を考慮することを推奨しているにもかかわらず、現在日本で利用可能な肥満症治療薬はマジンドール[95]のみである。マジンドールは BMI 35 kg/m^2 以上に該当するような高度肥満症の患者のみが投与対象となり、かつ短期的な使用に限定されている（3 カ月を限度とする）。外科療法は一部の高度肥満症患者に有効な治療選択肢を提供するものであり、日本においても高度肥満症患者に適用されてきた。Bariatric Surgery 及び Metabolic Surgery の実施施設に対する施設基準や、外科治療にあたる医師の要件等の条件が Bariatric Surgery 及び Metabolic Surgery 導入の障壁になることもある。高度肥満症を有する患者においても、外科療法による体重減少に近い効果が得られ、かつその体重減少を維持することが可能となるような安全かつ有効な治療選択肢は存在しない。

肥満症は生涯にわたる問題に発展することも多いことから、日本におけるアンメットメディカルニーズを満たす新しい治療選択肢が求められている。

このように、肥満に関連する合併症に対するベネフィットを有し、有効かつ安全な肥満症治療薬に対して、明確なアンメットメディカルニーズが存在している。GLP-1 受容体作動薬に関しては、安全性プロファイルが十分に確認されており、かつ体重減少効果、血圧、脂質及び他の心血管リスク及び糖代謝を改善するなどの複数のベネフィットが示されている。

2.5.1.3 肥満症のための皮下投与用セマグルチドのグローバル臨床開発プログラム

肥満症のためのセマグルチドのグローバル臨床開発プログラムは、以下の計 9 つの完了した試験から構成される。

- 3 試験：臨床薬理試験（このうち 2 つは生物学的同等性試験）
- 1 試験：第 2 相用量設定試験
- 5 試験：第 3 相試験（検証的試験）

本承認申請に含まれる、肥満症のためのセマグルチドのグローバル臨床開発プログラムにおける完了した臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。完了した試験の定義は、2021 年 4 月 20 日（4382 試験の治験総括報告書の完成）までに治験総括報告書が完成していた試験とした。本開発プログラムに含まれるすべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令[96]を遵守して実施された。

表 2.5.1-1　肥満症のためのセマグルチドの臨床開発プログラムに含まれる完了した臨床試験

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

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

N：無作為割り付け被験者数。JP（N）は日本人被験者数。

日本の承認申請における臨床データパッケージは 2.5.1.5 項に提示する。

臨床試験に対する COVID-19 の影響

COVID-19 の世界的なパンデミック及び疫学的制限措置による、試験実施に対する重大な影響はなく、試験結果に対する影響もないと判断された。詳細は各試験の治験総括報告書に記載する〔第 3 相試験（4373、4374、4375、4376 及び 4382 試験）：Module 5.3.5.1、臨床薬理試験（4590 及び NN9535-4588 試験）：Module 5.3.1.2〕。4153 及び 4455 試験は COVID-19 の世界的なパンデミックの発生前に終了していたため、COVID-19 による影響は受けなかった。

2.5.1.4 日本の規制当局との協議

肥満症のセマグルチド開発プログラムを進める中で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から科学的な助言を得た。

本開発に関連して、計 4 回の対面助言〔[redacted]相談（[redacted]番、20[redacted]年[redacted]月）、[redacted]相談（[redacted]番、20[redacted]年[redacted]月）、[redacted]相談（[redacted]番、20[redacted]年[redacted]月）、[redacted]相談（[redacted]番、20[redacted]年[redacted]月）〕及びこれらの相談に関連した医薬品事前面談／医薬品対面助言事後相談を実施した。これらの対面助言では、[redacted]、日本における[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]に関して、機構から助言を得た。これに加え、2 回の[redacted]相談（[redacted]番及び[redacted]番）を実施した。

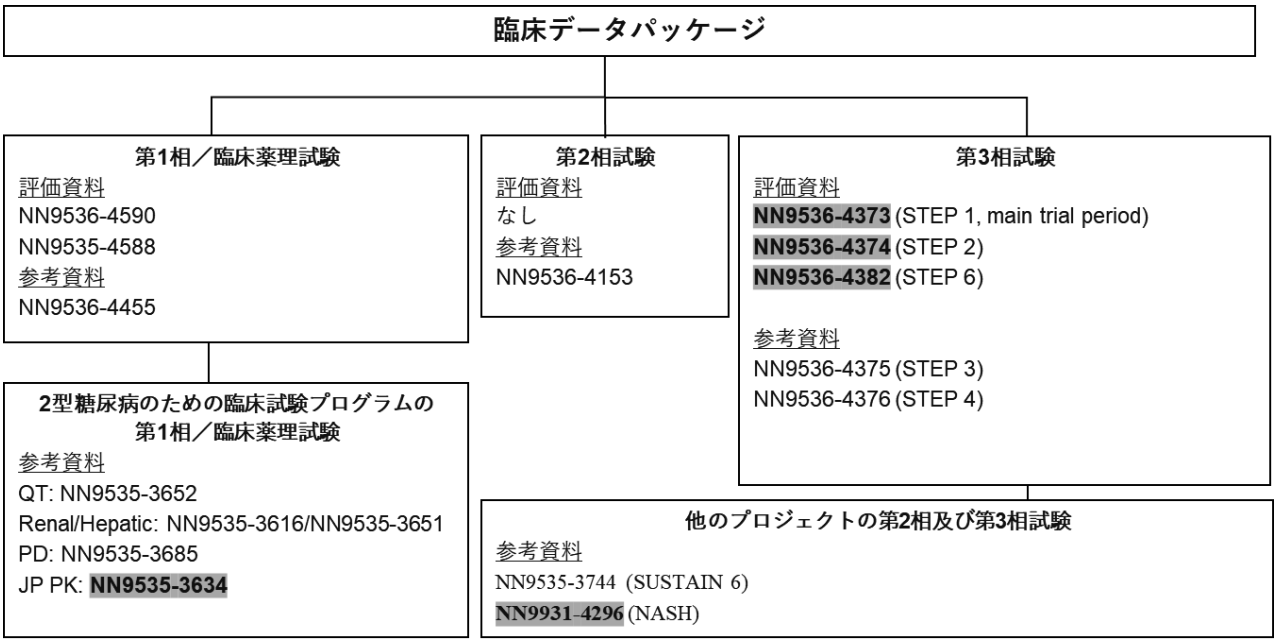
20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談を実施し、[redacted]ならびに[redacted]の適切性及び[redacted]について相談し、[redacted]となる事項について助言を得た。

機構との相談内容の詳細は、Module 1.5 及び Module 1.13 に提示する。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

図 2.5.1-1 に示すとおり、日本の承認申請における臨床データパッケージでは、過体重又は肥満患者を対象とした、日本人被験者が参加した 2 つの国際共同第 3 相試験（4373 及び 4374 試験）及び 1 つの東アジア第 3 相試験（4382 試験）ならびに 2 つの生物学的同等性試験（4590 及び NN9535-4588 試験）を評価資料とし、他の 11 試験を参考資料とした。

図 2.5.1-1　　日本の承認申請における臨床データパッケージ：評価資料及び参考資料



Note: Trials including Japanese subjects are presented with bold and grey highlighted
NN9931-4296: phase 2 trial from semaglutide s.c. for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) development programme, NN9535-3744 (SUSTAIN 6): cardiovascular outcomes trial from semaglutide s.c. once-weekly for T2D development programme
JP: Japan, PK: pharmacokinetic, PD: pharmacodynamic, T2D: type 2 diabetes

評価資料：

日本人におけるセマグルチドの肥満症に対する有効性及び安全性は、主に東アジア試験（4382 試験）により評価した。4382 試験は日本人及び韓国人被験者が参加した試験であり、試験対象集団は JASSO ガイドライン [55] に基づき設定した目標とする効能又は効果に合致している。さらに、2 つの国際共同試験（4373 及び 4374 試験）にも日本人被験者が含まれた。これらの試験の試験対象集団は米国／欧州のガイドライン[97,98]に従って設定されており、目標とする効能又は効果に合致している 4382 試験の対象より広範な被験者集団となっている。このため、これらの試験では目標とする効能又は効果に合致した集団におけるサブグループ解析を事前に計画し、実施した。サブグループ解析の詳細は Module 2.7.3.1.2 及び Module 2.7.3.1.5.8 に示す。

4590 及び NN9535-4588 試験は、市販予定の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と第 3 相試験で使用した PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の生物学的同等性を検討した試験であり、評価資料として臨床データパッケージに含めた。

国際共同試験のデータを用いることの妥当性について

4373、4374 及び 4382 試験は国際共同試験として実施した。「国際共同治験に関する基本的考え方について」[99]及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 ガイドライン[100]に基づき検討し、以下に示す評価結果から、試験の全体集団（以降、全集団）の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えた。

- 4373、4374 及び 4382 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析を実施した。その結果、セマグルチドの薬物動態プロファイル及び曝露量-反応関係において、日本人及

び非日本人との間で臨床的に意味のある違いはみられなかった〔2.5.3.2 項及び 2.5.3.5 項、Module 2.7.2.3.1.1、Module 2.7.2.3.3.1 及び phase 3a modelling report（Module 5.3.3.5）〕。

- 4373、4374 及び 4382 試験において、日本人集団と全集団との間でベースライン特性（内因性民族的要因）の違い及びその違いによる結果への影響を検討した。内因性民族的要因として、年齢、性別、BMI、体重、ベースラインの HbA1c、脂質異常症（有無）及び高血圧（有無）を検討した。検討の結果、日本人集団及び全集団間でみられたベースライン特性の違いは、試験結果の評価に対して臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた。このことから、すべての試験について、有効性及び安全性の評価は適切に行うことができると判断した〔Module 2.7.3.3.9 及び Evaluation on the consistency of efficacy and safety results in the Japanese population and the entire population for trials 4373, 4374 and 4382（Module 5.3.5.4）〕。
- 4373、4374 及び 4382 試験では、体重及び合併症（2 型糖尿病、高血圧及び脂質異常症）の改善に対するセマグルチドの治療効果には、日本人集団と全集団で一貫した傾向が認められた（Module 2.7.3.3.9）。また、安全性プロファイル（すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与の中止に至った有害事象、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象、胃腸障害の有害事象）についても、すべての試験で日本人集団と全集団で一貫した傾向が認められた（Module 2.7.4.5.1）。

参考資料：

肥満症のためのセマグルチド開発プログラムに含まれる海外第 3 相試験（日本人被験者が参加していない）である 4375 及び 4376 試験は、有効性及び安全性の参考情報を提供する参考資料として臨床データパッケージに含めた。日本における用法及び用量の設定には、4382 試験を主要な試験として用いることから、セマグルチド 1 日 1 回投与を検討した海外第 2 相試験（4153 試験）は参考資料とした。過体重及び肥満患者を対象とした海外臨床薬理試験（4455 試験）は、セマグルチド 2.4 mg の胃内容排出への影響及び他の薬力学的作用を検討する試験であり、参考資料として含めた。4455 試験におけるセマグルチド 2.4 mg の胃内容排出への影響の情報は、薬物相互作用の可能性をセマグルチド 1.0 mg と比較するための根拠とした。概して、本データパッケージに含めた 2 型糖尿病のための皮下投与用セマグルチドの第 1 相試験は、関連する臨床薬理試験のデータを提供するための参考資料とした。NN9535-3652 試験は 1.5 mg までの用量でのセマグルチドの QT/QTc への影響を評価した試験であり、当該試験を参考資料として含めた。QTc 延長のリスクに関しては、NN9535-3652 試験データに加えて、4382 試験における QTc の中央評価を行うために収集した心電図データに基づいた検討も行った。

また、2 型糖尿病のためのセマグルチド開発プログラムに含まれる心血管アウトカム試験（CVOT、NN9535-3744 試験）ならびに非アルコール性脂肪肝炎（NASH）のための開発プログラムに含まれる第 2 相試験（NN9931-4296 試験）は、肥満症に関連する合併症に対するセマグルチドの効果について参考情報を提供すると考えられることから、参考資料として含めた。

さらに、肥満症の効能又は効果の取得を目的とした当該申請においては、上述の試験以外にも、2 型糖尿病のためのセマグルチドの臨床試験のデータ及び情報も必要に応じて参照した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

肥満症のためのセマグルチド開発プログラムに含まれる第 3 相試験では、PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤を用いた。第 3 相試験で使用した製剤は、製剤濃度を除き、オゼンピック皮下注 2 mg として承認された製剤と組成は同一である。第 3 相試験では、漸増用量（0.25、0.5、1.0 及び 1.7 mg）及び維持用量（2.4 mg）を投与するため、セマグルチド濃度が 1.0 及び 3.0 mg/mL のセマグルチド製剤（PDS290 ペン型注入器）を用いた（表 2.5.2-1）。

使いやすさ向上のため、患者が取り扱いやすいセマグルチド投与用の単回使用ペン型注入器（注射針が組み込まれた、プレフィルドシリンジを装着した単回使用ペン型注入器）を開発した。単回使用ペン型注入器を用いた製剤の注入容量は、低用量の 3 用量（0.25、0.5 及び 1.0 mg）では 0.5 mL、高用量の 2 用量（1.7 及び 2.4 mg）では 0.75 mL である。これら 5 つの用量に対応するため、0.5、1.0、2.0、2.27 及び 3.2 mg/mL の 5 つの濃度の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤を上市する予定である（表 2.5.2-1）。

表 2.5.2-1　　第 3 相試験で使用したセマグルチド製剤及び市販予定のセマグルチド製剤の主な特徴

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

PDS290 ペン型注入器に使用するセマグルチド製剤と比較すると、単回使用ペン型注入器で使用するセマグルチド製剤には単回使用を目的としているためフェノール（防腐剤）が含まれない。また、等張化剤としてプロピレングリコールに替えて塩化ナトリウムを含めた（Module 2.7.1.1.2）。

市販予定製剤（単回使用ペン型注入器）と第 3 相試験で使用した製剤（PDS290 ペン型注入器）の生物学的同等性を検討するため、2 つの生物学的同等性試験（4590 及び NN9535-4588 試験）を実施した。これらの試験の試験デザインは、肥満症のためのセマグルチド製剤について、第 3 相試験で使用した製剤から市販予定製剤への変更を支持するデータを提供する試験として適切だと考える。

4590 及び NN9535-4588 試験では、単回使用ペン型注入器で 0.25、1.0 及び 2.4 mg を投与するための製剤濃度〔低濃度（0.5 mg/mL）、中間濃度（2.0 mg/mL）、高濃度（3.2 mg/mL）〕に関する生物学的同等性を評価した。Module 2.7.1.3.2.1 及び Module 2.7.1.3.2.2 に記載したように、これらの評価は、漸増用量である 0.5 及び 1.7 mg を投与するための製剤についての製剤変更の適切性も支持している。

4590 試験では、第 3 相試験で使用した用量漸増法（0.25 mg の用量から開始し、4 週間ごとに 0.5、1.0、1.7、2.4 mg と用量を漸増）を採用した。本試験では、セマグルチド 2.4 及び 1.0 mg を投与するための高濃度及び中間濃度の製剤についての生物学的同等性を評価した（Module 2.7.1.3.1.1）。本試験で

は、2.4 mg 投与用製剤について、$AUC_{0\text{-}168h,2\ 4mg,SS}$ 及び $C_{max,2\ 4mg,SS}$ のいずれも生物学的同等性の基準を満たしており、濃度 3.2 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）及び濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）間の生物学的同等性が検証された。さらに、1.0 mg 投与用製剤についても、$AUC_{0\text{-}168h,1mg,SS}$ 及び $C_{max,1mg,SS}$ のいずれも生物学的同等性の基準を満たしており、濃度 2.0 mg/mL 製剤（単回使用ペン型注入器）及び濃度 3.0 mg/mL 製剤（PDS290 ペン型注入器）間の生物学的同等性が検証された。2 つの用量のいずれのエンドポイントにおいても、製剤間の比の 90%信頼区間は完全に（0.80; 1.25）の範囲内であった。さらに、単回使用ペン型注入器の製剤及び PDS290 ペン型注入器の製剤のいずれでも、セマグルチドのトラフ濃度について、0.25～2.4 mg の用量範囲にわたって用量に比例した増加がみられた。また、市販予定の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤と、第 3 相試験で使用した PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤との間で、体重変化に対する効果の差は認められなかった〔製剤間差の推定値：-0.3%（95%信頼区間：-2.5; 2.0）〕（Module 2.7.1.3.3）。有害事象の総発現件数は 2 つの製剤で同程度であり、胃腸障害の有害事象の発現状況に製剤間で明らかな違いはなかった（各被験者の「悪心」及び「下痢」の発現状況については Module 2.7.1、図 2.7.1.3-4 及び図 2.7.1.3-5 に示す）。

NN9535-4588 試験は、2 型糖尿病のための皮下投与用セマグルチドの開発プログラムにおいて実施された。本試験では、単回使用ペン型注入器の製剤（セマグルチド濃度 0.5 及び 2.0 mg/mL）と、PDS290 ペン型注入器の製剤（オゼンピック皮下注の製剤、セマグルチド濃度 1.34 mg/mL）の生物学的同等性を評価した。本試験では、最初にセマグルチド 0.25 mg を 4 回、その後 0.5 mg を 2 回、最後に 1.0 mg を 1 回投与した。0.25 mg 投与用の低濃度の製剤に関する生物学的同等性の評価結果を、肥満症のためのセマグルチド開発プログラムを支持するデータとして使用した（Module 2.7.1.3.1.2）。0.25 mg の用量では、単回使用ペン型注入器のセマグルチド濃度 0.5 mg/mL 製剤及び PDS290 ペン型注入器のセマグルチド濃度 1.34 mg/mL 製剤を投与した時、$AUC_{0\text{-}168h,0\ 25\ mg,SS}$ 及び $C_{max,0\ 25\ mg,SS}$ の製剤間の比の 90%信頼区間は（0.80; 1.25）の範囲内であった。なお、これらのデータは、トラフ濃度データとともに、0.5 mg 投与用製剤（単回使用ペン型注入器の濃度 1.0 mg/mL 製剤）の使用を支持するものである（Module 2.7.1.3.2.2）。

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

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理に関する評価の根拠資料

肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理プログラムは、オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムで得られた幅広い知見／情報を考慮して構築され、オゼンピック皮下注のデータを必要に応じて参照している。オゼンピック皮下注の臨床薬理試験データの概要は Module 2.7.2.1.1.3 に示す。

4455 試験（海外の臨床薬理試験）は、薬力学的作用を検討する試験であり、肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムの一部として実施された。生物学的同等性試験である 4590 試験では、セマグルチド 2.4 mg の薬物動態特性の情報が得られた。これらの試験の試験デザインの詳細は Module 2.7.2.1.3 に示す。

また、3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）では、薬物動態評価のためにスパースサンプリングを行い、得られたデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析を実施した（Module 2.7.2.1.3.3.2 及び Module 2.7.2.1.3.5）。

2.5.3.2 薬物動態の評価

2.5.3.2.1 定常状態における薬物動態

セマグルチド 2.4 mg の定常状態における曝露量は、4590 試験での標準的な薬物動態エンドポイント及び第 3 相試験の母集団薬物動態モデルから求めた平均セマグルチド濃度（C_{avg}）により評価した。

4590 試験では、単回使用ペン型注入器の製剤の投与におけるセマグルチド 2.4 mg の最高血中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 24 時間であり、範囲は 3～48 時間であった。さらに、消失半減期（$t_{½}$）の幾何平均は 155 時間（すなわち約 1 週間）であり、セマグルチド 2.4 mg の週 1 回皮下投与を支持するものであった。セマグルチドの単回使用ペン型注入器の製剤と PDS290 ペン型注入器の製剤では、薬物動態の結果は同様であった。セマグルチド 2.4 及び 1.0 mg の定常状態における薬物動態エンドポイントは Module 2.7.2、表 2.7.2.3-1 に要約する。

4382 試験に基づくモデリングから得られた C_{avg} は Module 2.7.2、表 2.7.2.3-2 に示す。モデリングにおいて参照とした背景を有する被験者プロファイルでの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積〔変動係数（CV）%〕は、それぞれ 0.0433 L/h（16.5%）及び 11.5 L（45.4%）と推定された〔Phase 3a modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.1.3〕。これらの推定値は 4590 試験で認められた値と同程度であった。

3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）のデータを用いたモデリングで求めた個々の被験者におけるセマグルチド濃度の範囲は、日本人、アジア人（非日本人）及び非アジア人被験者の間で重なっていた。C_{avg} は、非アジア人及びアジア人（非日本人）被験者と比較して日本人被験者でわずかに高かったが、3 つの人種グループ間での平均曝露量の差は 20%未満であった。セマグルチドの平均曝露量に認められたわずかな差は、主にサブグループ間でのベースラインの体重の違いによるものであった〔Phase 3a modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.3〕。

詳細は Module 2.7.2.3.1.1 に示す。

2.5.3.2.2 用量比例性

用量比例性は、4590 試験におけるセマグルチド 2.4 及び 1.0 mg の曝露量（AUC 及び C_{max}）の比の推定値と、第 3 相試験データを用いた母集団薬物動態モデルにより評価した。

全体として、定常状態におけるセマグルチドの曝露量は、2.4 mg までの用量の週 1 回投与で用量に比例して増加した。4382 試験のデータを用いたモデリングに基づき、2.4 mg までの用量のセマグルチドについて、用量比例性からの臨床的に問題となる乖離は認められなかった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-4）。4373 及び 4374 試験でも同様の結果が認められた〔Phase 3a modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.1, Figure 5-3A, Figure 5-3B〕。4590 試験では、セマグルチドの両製剤（単回使用ペン型注入器の製剤及び PDS290 ペン型注入器の製剤）の曝露量は用量に比例して増加した。$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} について、単回使用ペン型注入器の製剤のセマグルチド 2.4 及び 1.0 mg の間の比の推定値は 2.4 に近い値であった。PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤でも、同様の結果が認められた。さらに、各用量の投与時の体重で調整した事後解析では、用量間の比の 95%信頼区間は 2.4 を含み、用量比例性と一致していた。また、4590 試験におけるセマグルチドのトラフ濃度は、0.25～2.4 mg の用量範囲で用量に比例した増加がみられた。詳細は Module 2.7.2.3.1.2 に示す。

2.5.3.2.3 母集団薬物動態解析

セマグルチドの曝露量に対する事前に規定した共変量の影響は、4373、4374 及び 4382 試験のデータに基づく母集団薬物動態解析で評価した。共変量解析では、セマグルチドの曝露量に影響を及ぼす最も重要な共変量は体重であり、体重が重いほど曝露量が小さくなることが示された。検討したその他の共変量（性別、年齢、人種、民族、腎機能、糖代謝の分類及び投与部位）は、セマグルチドの曝露量にほとんど、又は全く影響を及ぼさなかった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-5）。

この結果は、オゼンピック皮下注の臨床開発プログラムで認められた結果と同様であった（Module 2.7.2.3.1.3）。

2.5.3.3 薬力学的作用の評価

概して、セマグルチド 2.4 mg の投与により、満腹感及び飽満感が増加し、空腹感及び予想食事摂取量が低下した。さらにセマグルチド 2.4 mg の投与により、食行動のコントロールの改善及び食物に対する渇望（乳製品及び塩味の効いた食物への渇望）の低下が認められた。この結果、プラセボと比較してセマグルチドでエネルギー摂取量の低下及び体重減少が大きかった。セマグルチド 2.4 mg 投与後の薬力学的作用の詳細は Module 2.7.2.3.2 に示す。

4455 試験では、肥満被験者におけるエネルギー摂取量、食欲の主観的評価及び食行動のコントロールに対するセマグルチド 2.4 mg の効果を評価した（Module 2.7.2.1.3.4.1）。4455 試験では、ベースライン及び 20 週（セマグルチド 2.4 mg の定常状態）において、標準朝食時及び／又は自由裁量の昼食時に評価を行った。

20 週における自由裁量の昼食時（標準朝食後）のエネルギー摂取量は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で約 35%低かった。事後解析では、エネルギー摂取量は、ベースラインから 20 週にかけてセマグルチド 2.4 mg で 47.1%、プラセボで 18.6%低下した（Module 2.7.2.3.2.1）。

視覚的アナログスケール（VAS）法[101]を用いて食欲を評価した。プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で、食後の平均満腹感スコア及び平均飽満感スコアは増加し、食後の平均空腹感スコア及び平均予想食事摂取量スコアは低下し、標準朝食時の食欲低下がみられた。すべての食欲に関するスコア（空腹感、飽満感、満腹感及び予想食事摂取量）及び総合的な食欲スコアにおいて、治療間で統計的に有意な差が認められた（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-7）。食事の 10 分前に収集した空腹時における個々の食欲に関するスコアの平均値については、食後に認められた結果と同様の傾向がみられたが、統計的な有意差は認められなかった（事後解析）〔4455 試験（Module 5.3.4.2）EOT Figure 14.2.31〕。

食事への渇望は Control of Eating Questionnaire（CoEQ）法[102]により評価した。被験者は、過去 7 日間の経験に基づき VAS 上に各質問への回答を記入した。プラセボと比較して、セマグルチド 2.4 mg では食行動への全体的なコントロールが改善し、空腹感及び食物渇望は小さかった。また、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で、飽満感及び満足感が大きいことが示された。さらに、特定の食物（甘い食物及び塩味の効いた食物）への欲求や乳製品及び塩味の効いた食物への渇望は、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で小さかった。

食物の嗜好に対するセマグルチドの影響は、オゼンピック皮下注の開発プログラムの一部として、NN9535-3685 試験で評価した。本試験の結果から、プラセボと比較してセマグルチドで高脂肪の食物に対する嗜好が比較的低いことが示された。

4455 試験では、ベースラインから投与終了（20 週）までの体重減少（平均）は、セマグルチド 2.4 mg で 9.9%（10.4 kg）、プラセボで 0.4%（0.4 kg）であった（Module 2.7.2.3.2.4）。この減少量は、4373、4374 及び 4382 試験における 20 週時点のデータから予測されるものであった。

4590 試験では体重の変化の検討を副次的目的とした。ベースラインから投与終了（21 週）までの体重の変化は、市販予定の単回使用ペン型注入器のセマグルチド製剤及び PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤で、それぞれ-9.2%（-8.5 kg）及び-9.2%（-8.7 kg）であった〔製剤間差（単回使用ペン型注入器の製剤－PDS290 ペン型注入器の製剤）の推定値：-0.3%（95%信頼区間：-2.5; 2.0）〕（Module 2.7.2.3.2.4）。

2.5.3.4 オゼンピック皮下注の臨床薬理データの肥満症プログラムへの適用

2.5.3.4.1 薬物相互作用

肥満症患者は、1 つ以上の合併症（2 型糖尿病を含む）を有することが多く、2 剤以上の薬剤を併用する可能性が高い[103]。*In vitro* 試験では、セマグルチドがチトクロム P450 酵素を阻害又は誘導する可能性、及び薬物トランスポーターを阻害する可能性は非常に低いことが示されている。他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、セマグルチドは胃内容排出を遅延させ、経口薬の吸収に影響を及ぼす可能性がある。このため、オゼンピック皮下注の開発プログラムでは、胃内容排出に及ぼす可能性のある影響に基づき、薬物相互作用の評価を行った。

オゼンピック皮下注の開発プログラムの薬物相互作用の結果を参照するために、4455 試験において、セマグルチド 2.4 mg による胃内容排出に及ぼす影響を、オゼンピック皮下注の開発プログラムの NN9535-3685 試験と同様の試験対象集団（BMI が 30～45 kg/m^2 の肥満被験者）、同じ胃内容排出の評価手法（パラセタモール吸収法）[104,105]、同じ胃内容排出のエンドポイントを用いて評価した。この 2

つの試験では、試験デザイン（クロスオーバーデザインと並行群間デザイン）及び試験期間（評価時点）が異なっていた。

NN9535-3685 試験では、セマグルチド 1.0 mg の投与において、標準朝食摂取後 1 時間（$AUC_{0–1h}$）に胃内容排出の遅延がみられたが、食後 5 時間（$AUC_{0–5h}$）における全体的な胃内容排出の遅延は認められなかった。4455 試験では、NN9535-3685 試験のセマグルチド 1.0 mg と比較して、セマグルチド 2.4 mg による胃内容排出の遅延はみられなかった（Module 2.7.2.3.1.4 及び Module 2.7.2.3.2.5）。このことから、オゼンピック皮下注の開発プログラムにおける薬物相互作用の結果の参照は可能と考えた。

オゼンピック皮下注の開発プログラムにおける薬物相互作用試験では、併用投与した経口薬の吸収に対するセマグルチド 1.0 mg の臨床的に問題となる影響は認められなかった。セマグルチド 1.0 mg と比較してセマグルチド 2.4 mg で胃内容排出のさらなる遅延はみられないことに基づき、セマグルチド 2.4 mg と併用する際に経口薬の用量を調節する必要はないと考える。

2.5.3.4.2　QTc による心室再分極

肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムでは、東アジア人を対象とした第 3 相試験（4382 試験）のデータに基づき、セマグルチドの QTc に及ぼす影響を評価した。本試験では、セマグルチドによる QTc 間隔の延長、ならびにセマグルチドの曝露量と QTc との関連性は認められなかった。

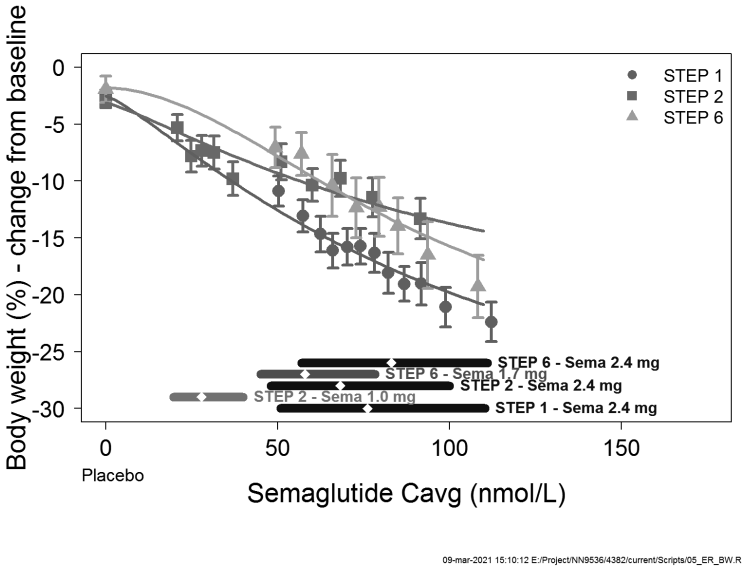
オゼンピック皮下注の開発プログラムでは、健康被験者を対象としてセマグルチドを 1.5 mg までの用量で週 1 回皮下投与した thorough QTc 評価試験（NN9535-3652 試験）を実施した。肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムの臨床試験（4382 試験）の所見と同様に、本試験においても、セマグルチドによる QTc 間隔の延長、ならびにセマグルチドの曝露量と QTc との関連性は認められなかった。肥満症のためのセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムでみられた曝露量は、オゼンピック皮下注の開発プログラムの QTc 試験でみられた曝露量と重なっていたことから、NN9535-3652 試験の結果は、肥満症を効能又は効果とするセマグルチド 2.4 mg の QTc に及ぼす影響の評価を支持するものと考える。

2.5.3.5　曝露量-反応解析

維持用量である 2.4 mg を支持する、有効性（体重に対する効果）及び安全性（胃腸障害の有害事象）に関するセマグルチドの曝露量-反応解析は、母集団薬物動態解析に用いた 3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）のデータに基づく。

第 3 相試験データに基づくベースラインからの体重変化率（%）とセマグルチド曝露量の関係から、体重減少は曝露量に依存して増加することが示された（図 2.5.3-1）。体重減少に関する曝露量-反応関係は、2 型糖尿病を有する又は有さない被験者のいずれでも、日本人被験者と非日本人被験者の間で同様であった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-12）。

図 2.5.3-1　　試験別のベースラインからの体重変化率（%）とセマグルチド曝露量の関係



Data points with error bars are mean body weight changes with 95% CI obtained after 68 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol/L). Lines through data are covariate-adjusted model-derived exposure-response relations. Horizontal lines with diamonds represent the median and 90% exposure range. Missing data at week 68 were predicted using trial specific mixed models for repeated measures. Data from Trials 4373, 4374 and 4382.
STEP 1: Trial 4373; STEP 2: Trial 4374; STEP 6: Trial 4382.
C_{avg}: average steady state semaglutide concentrations; Sema: semaglutide.

体重減少に関する曝露量-反応解析の結果と一致して、4373、4374 及び 4382 試験において 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、曝露量が大きいほど高かった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-13）。

胃腸障害の有害事象は、高頻度で認められる有害事象であり、かつ用量に依存した発現傾向がみられていることから、曝露量-反応解析において検討する安全性項目として選択した。胃腸障害の有害事象の発現における用量反応関係（2.5.5.6 項）は、4373、4374 及び 4382 試験のデータを用いた曝露量-反応解析の結果により支持された。予想されたとおり、胃腸障害の有害事象（特に「悪心」及び「嘔吐」）を発現した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴ってわずかに増えた。その後、これらの事象を発現した被験者の割合はほぼプラトーに達し、検討したセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲ではほぼ一定であった。ベースラインにおける 2 型糖尿病の有無で被験者を層別化したとき、胃腸障害の有害事象に関する曝露量-反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった。曝露量が同じ場合、2 型糖尿病を有さない被験者では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、非日本人被験者と比較して日本人被験者で低かったが、この違いはプラセボ群でも認められた（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-15）。「悪心」及び「嘔吐」については、これらの事象を発現した被験者の割合は、2 型糖尿病の有無に関わらず、非日本人被験者と比較して日本人被験者で低かった。この違いはプラセボ群でも認められたが、曝露量が大きくなると、この差が大きくなる傾向がみられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概要

2.5.4.1.1 第 3 相試験プログラム

肥満症に対する週 1 回皮下投与のセマグルチドの有効性の評価方法については、詳細を Module 2.7.3.1 に示し、本項に概要を記載する。

第 3 相試験プログラムは、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としての肥満症治療のための、セマグルチド 2.4 mg（週 1 回皮下投与）の有効性と安全性を検討する 5 つの検証的試験から構成される（表 2.5.1-1）。日本人における肥満症に対するセマグルチドの有効性は、主に日本人被験者が参加した第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）の有効性データに基づき評価した。2 つの海外第 3 相試験（4375 及び 4376 試験）については、概要を Module 2.7.6.13 及び Module 2.7.6.14 に示す。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験の主要な試験デザインの特徴を図 2.5.4-1 及び以下に要約する。4373、4374 及び 4382 試験の詳細は、Module 2.7.3.1.4 及び Module 2.7.3.2 に示す。

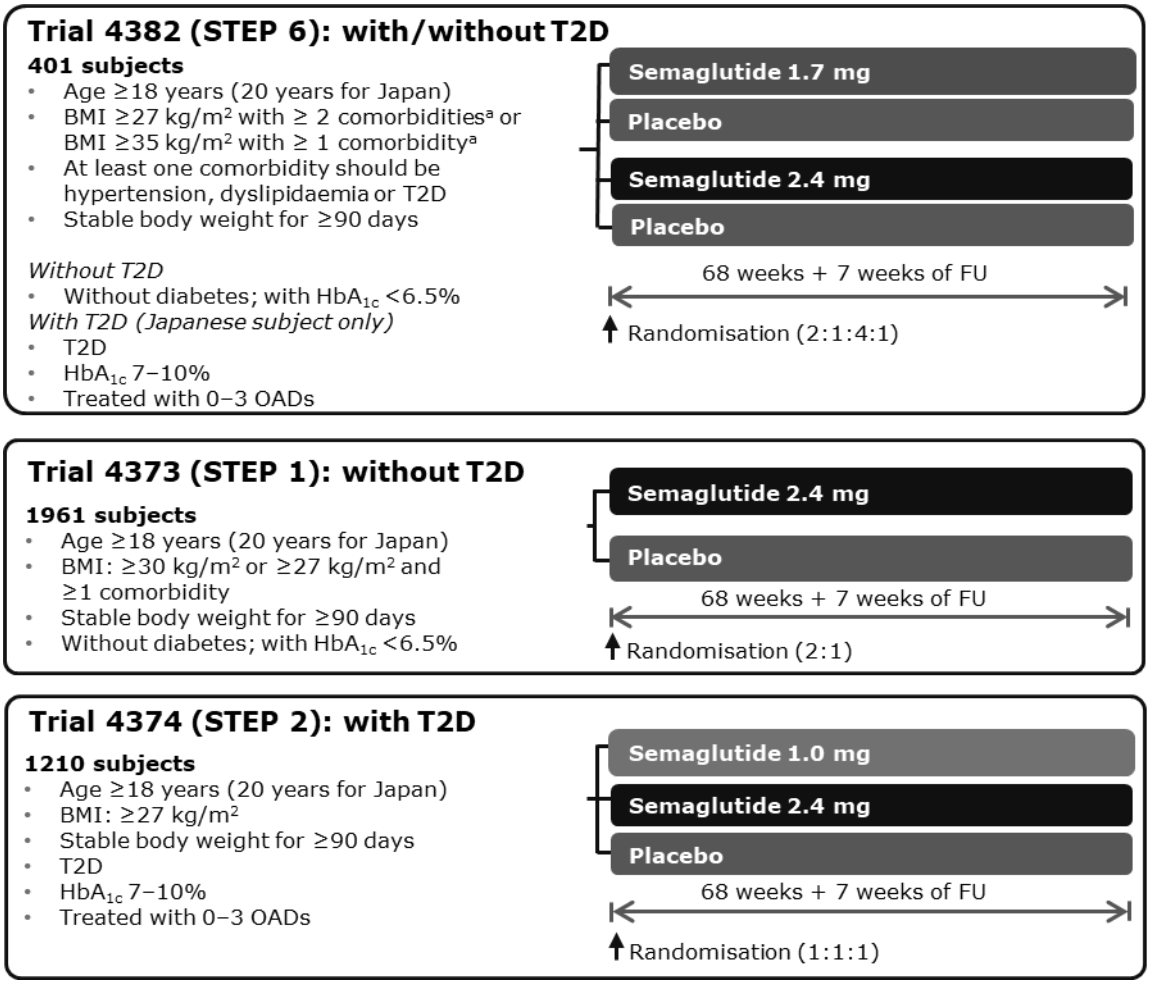
3 つの第 3 相試験はいずれも、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同試験であった。4382 試験は 4 群からなる二重盲検（各用量内で実薬とプラセボは盲検化されているが、用量は非盲検）試験であり、被験者を 4：1：2：1 の比率（セマグルチド 2.4 mg：プラセボ：セマグルチド 1.7 mg：プラセボ）で無作為に割り付けた。4373 試験は 2 群からなる二重盲検試験であり、被験者を 2：1 の比率（セマグルチド 2.4 mg：プラセボ）で無作為に割り付けた。4374 試験は 3 群、二重盲検、ダブルダミー試験であり、被験者を 1：1：1 の比率（セマグルチド 2.4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

東アジア試験（4382 試験）は日本及び韓国で実施し、BMI が 27.0 kg/m^2 以上かつ 2 つ以上の肥満に関連する合併症を有する被験者又は BMI が 35.0 kg/m^2 以上かつ 1 つ以上の肥満に関連する合併症を有する被験者を組み入れた（JASSO ガイドライン [55] に準ずる）。4382 試験では、2 型糖尿病を有する被験者及び有さない被験者のいずれも組み入れた。2 つの国際共同第 3 相試験（4373 及び 4374 試験）にはいずれも、肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）又は 1 つ以上の肥満に関連する合併症を有する過体重（BMI が 27 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）の被験者を組み入れた（国際的なガイドラインに準ずる）[97,98]。なお、4374 試験に組み入れられた被験者は 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者であった。2 つの国際共同試験では、JASSO ガイドラインに基づく目標とする効能又は効果に合致した集団（定義は表 2.5.4-1 に示す。以下、JASSO ガイドラインに基づく部分集団）におけるサブグループ解析を実施した。有効性評価においては、2 つの国際共同試験から得られた JASSO ガイドラインに基づく部分集団のデータも考慮した。

4373、4374 及び 4382 試験は、投与期間が 68 週間で、投与終了後に 7 週間の事後調査期間を設けた。オゼンピック皮下注の開発プログラムや第 2 相用量設定試験（4153 試験）のデータ及び GLP-1 受容体作動薬クラス全般の使用経験に基づき、3 つの第 3 相試験では、胃腸障害の有害事象のリスクを軽減するために用量漸増法を用いた。68 週間の投与期間のうち、最初の 16 週間に 2.4 mg に到達するまで用量を漸増した後、維持用量である 2.4 mg を 52 週間投与した。4382 試験のセマグルチド 1.7 mg 群で

は、12 週間の用量漸増期間の後、1.7 mg を 56 週間投与した。4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群では、8 週間の用量漸増期間の後、1.0 mg を 60 週間投与した。

図 2.5.4-1　　第 3 相試験のデザインの概要（4382、4373 及び 4374 試験）



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

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

表 2.5.4-1　　試験対象集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）

	試験対象集団	JASSO ガイドラインに基づく部分集団
4373 試験	BMI が 30 kg/m² 以上、又は 27 kg/m² 以上かつ 1 つ以上の肥満に関連する合併症（治療の有無を問わない）を有する被験者 合併症は「高血圧」、「脂質異常症」、「閉塞性睡眠時無呼吸」又は「心血管系疾患」	• BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する合併症*（このうち 1 つは「高血圧」又は「脂質異常症」のいずれか）を有する被験者 • BMI が 35 kg/m² 以上であり、「高血圧」又は「脂質異常症」を有する被験者
4374 試験	BMI が 27 kg/m² 以上かつ 2 型糖尿病を有する被験者	• BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する合併症*（このうち 1 つは「2 型糖尿病」）を有する被験者 • BMI が 35 kg/m² 以上であり、「2 型糖尿病」を有する被験者

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

2.5.4.1.2　第 3 相試験プログラムにおける用量の選択及び用量漸増

皮下投与用のセマグルチドは、1.0 mg までの用量で 2 型糖尿病の治療薬（オゼンピック皮下注）として承認されている。オゼンピック皮下注の第 3 相試験プログラムにおいて、セマグルチド 1.0 mg 週 1 回投与で一貫した体重減少が認められ、対照薬と比較して、5%及び 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合が高かった[106,107,108,109,110,111,112,113,114]。肥満症の治療を目的としたセマグルチドの投与対象は 2 型糖尿病の開発プログラムの患者層とは異なるため、肥満症に対するセマグルチドの臨床用量は、目的とする患者集団を対象とした用量設定試験（4153 試験）で検討した。4153 試験では、次の用量に移行する前に定常状態に到達するよう 4 週ごとに用量を漸増する、5 用量のセマグルチド（0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 mg）の 1 日 1 回投与を検討した。本試験の結果から、4 週ごとに漸増するセマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回投与は、体重減少に対する効果が最も大きいことが示され、その忍容性は許容できるものであった。

より利便性の高い投与法とするために、母集団薬物動態モデルを用いてセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与に相当する曝露量が得られる週 1 回投与の用量を検討した。当該モデルでの検討結果から、セマグルチド週 1 回投与時の維持用量を 2.4 mg とすることで、定常状態における C_{max} が 4153 試験のセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与時と同程度（平均セマグルチド濃度が 14.3%低い）となると推定された。セマグルチド週 1 回の投与量を 2.8 mg（0.4 mg 1 日 1 回投与の 7 日間の用量に相当）とした場合には、4153 試験のセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与で到達した C_{max} を超えると推定された。詳細は Module 2.7.3.4.1 に示す。

NN9535-4191 試験（2 型糖尿病患者を対象としたセマグルチドの 1 日 1 回投与）、オゼンピック皮下注の第 3 相試験（2 型糖尿病患者を対象としたセマグルチドの週 1 回投与）ならびに用量設定試験（4153 試験）のデータから、用量漸増及び用量維持期間のいずれでも、有効性（体重減少）及び安全性（胃腸障害の有害事象の発現状況及び有害事象による投与中止）に関して、週 1 回投与と比較して 1 日 1 回投与でのベネフィットは示されなかった〔Phase 2 modelling report（Module 5.3.3.5）〕。

したがって、1 日 1 回投与と同様の忍容性及び安全性プロファイルならびに好ましい有効性プロファイルを有する、4 週間ごとの用量漸増及び 2.4 mg を維持用量とした週 1 回投与を第 3 相試験の投与方法として選択した。

2.5.4.1.3　目的及びエンドポイント

目的及びエンドポイントについては、詳細を Module 2.7.3.1.3 に示し、本項に概要を記載する。

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

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

の比較が含まれた。4382 試験の副次的目的には、セマグルチド 1.7 mg 週 1 回皮下投与とプラセボとの間での効果の比較が含まれた。

3 つの第 3 相試験のプライマリーエンドポイントは、ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）及び 68 週に 5%以上の体重減少を達成した被験者であった。検証的セカンダリーエンドポイントは、試験間でわずかに異なっており、追加の体重に関連するエンドポイント、心血管系及び血糖関連のバイオマーカー、ならびに患者報告アウトカムに関するエンドポイントが含まれた（Module 2.7.3、表 2.7.3.1-8）。

2.5.4.1.4 Estimand 及び統計的考察

Estimand 及び統計解析手法の詳細は、それぞれ Module 2.7.3.1.3 及び Module 2.7.3.1.5 に示す。

解析対象集団は ICH E9 に従って事前に規定した[115,116]。有効性エンドポイントは、最大の解析対象集団（FAS）を用いて解析した。FAS には intention-to-treat（ITT）の原則に従い無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。FAS の被験者は「as randomised」の評価に寄与した。

有効性評価には、2 つの観察期間を使用した。

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

2 つの estimand は、セマグルチド 2.4 mg の治療効果について、2 つの異なる側面から試験目的を検討するために規定した（Module 2.7.3.1.3）。

治療方針 estimand を用いて、治験薬（セマグルチド又はプラセボ）投与に無作為割り付けされた被験者における治療効果の平均を評価した。この estimand では、すべての無作為割り付けされた被験者において、治療へのアドヒアランス及び他の抗肥満治療（体重管理薬又は減量外科手術）の開始に関わらず、カロリーを制限した食事及び身体活動量の増加に対する補助療法としてのセマグルチドのプラセボに対する 68 週後の治療効果の平均を定量化した。治療方針 estimand では、in-trial 観察期間全体で得られたデータを使用した。

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

3 つの第 3 相試験（4373、4374 及び 4382 試験）では、治療方針 estimand を治験実施計画書において主要 estimand と定義した。治療方針 estimand は薬剤を処方されることの効果（intent to treat）を、仮想 estimand はすべての被験者が治療を遵守した場合の治療効果を検討するために使用した。どちらの

estimand による評価も臨床的に重要であり、セマグルチド皮下投与の臨床的有効性は 2 つの estimand に基づき評価し、治験総括報告書には 2 つの estimand を用いて評価したすべてのエンドポイントの結果を記載した。Module 2.7.3 では、体重に関するエンドポイントについては 2 つの estimand の結果、残りのエンドポイントについては治療方針 estimand の結果のみを含めた。検証的エンドポイントの解析について、治療方針 estimand を用いた解析でのみ多重性を制御した。優越性の主張は、すべて治療方針 estimand からの結論に基づくものとした。

試験を継続した被験者及び他の抗肥満治療を開始することなく治験薬の投与を継続した被験者の割合は高かったため、2 つの estimand で概ね一貫した結果及び結論が得られた。

2.5.4.2 試験対象集団

4373、4374 及び 4382 試験の被験者の内訳及び被験者背景の概要を以下に示す。詳細は、Module 2.7.3.3.1 に示す。

2.5.4.2.1 被験者の内訳

3 つの第 3 相試験では、試験を完了した被験者の割合は高く（90%超）、試験が適切に実施されたことが示され、試験結果の安定性が裏付けられた。いずれの試験でも、治験薬の投与を完了した被験者の割合も高かった（80%超）（表 2.5.4-2）。4373 及び 4374 試験で無作為割り付けされた被験者のそれぞれ約 50%及び約 90%が JASSO ガイドラインに基づく部分集団に該当した。いずれの試験の JASSO ガイドラインに基づく部分集団においても、試験を完了した被験者及び治験薬の投与を完了した被験者の割合は、全集団と同程度であった。

治験薬投与を中止した被験者の割合は、4382 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群でわずかに高かった。この割合は、4373 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低く、4374 試験では投与群間で同程度であった。

いずれの試験でも、有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボの投与と比較してセマグルチドの投与で高い傾向がみられた。治験薬投与の中止に至った有害事象の詳細は 2.5.5.5 項に示す。

表 2.5.4-2　　被験者の内訳（4382、4373 及び 4374 試験）

Trial / Subjects	**Trial 4382**	**Trial 4373**		**Trial 4374**	
	Total Sema 2.4 mg / Sema 1.7 mg / placebo	**Total** Sema 2.4 mg / placebo		**Total** Sema 2.4 mg / Sema 1.0 mg / placebo	
	Entire trial population	Entire trial population	JASSO population	Entire trial population	JASSO population
FAS	**401** 199 / 101 / 101	**1961** 1306 / 655	**936** 637 / 299	**1210** 404 / 403 / 403	**1130** 375 / 373 / 382
Treatment completion after randomisation					
Treatment completers (%)	**94.0** 93.5 / 92.1 / 97.0	**81.1** 82.9 / 77.6	**85.0** 87.0 / 80.9	**87.4** 88.4 / 87.8 / 86.1	**87.8** 88.8 / 88.7 / 85.9
Trial product permanently discontinued (%)	**6.0** 6.5 / 7.9 / 3.0	**18.9** 17.1 / 22.4	**15.0** 13.0 / 19.1	**12.6** 11.6 / 12.2 / 13.9	**12.2** 11.2 / 11.3 / 14.1
- primary reason: AE (%)	**2.2** 2.5 / 3.0 / 1.0	**5.7** 7.0 / 3.2	**5.2** 6.4 / 2.7	**4.8** 6.4 / 4.7 / 3.2	**4.9** 6.9 / 4.3 / 3.4
Trial completion after randomisation					
Trial completers (%)	**98.5** 98.0 / 98.0 / 100	**94.3** 94.9 / 93.0	**95.5** 96.4 / 93.6	**96.2** 96.8 / 96.8 / 95.0	**96.5** 97.1 / 97.3 / 95.3
Withdrawn from trial (%)	**1.5** 2.0 / 2.0 / 0	**5.7** 5.1 / 7.0	**4.5** 3.6 / 6.4	**3.8** 3.2 / 3.2 / 5.0	**3.5** 2.9 / 2.7 / 4.7

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

Trial 4382: Subjects with/without T2D, Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D.

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

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

2.5.4.2.2　被験者背景

4382 試験の試験対象集団は、ベースラインの被験者背景及び疾患特性が、日本の臨床現場で肥満症治療薬であるセマグルチド 2.4 mg の投与対象と考えられる患者を代表するものとなるよう設定した。4373 及び 4374 試験の試験対象集団は、ベースラインの被験者背景及び疾患特性が、世界各国の臨床現場で体重管理のためのセマグルチド 2.4 mg の投与対象と考えられる集団を反映するものとなるよう設定した（表 2.5.4-3）。

4382 試験では、被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。被験者の大半は男性であった。本試験は日本〔360 例（89.8%）〕及び韓国〔41 例（10.2%）〕で実施され、被験者はすべてアジア人であった。本試験の被験者の体重、BMI 及びウエスト周囲長は、2 つの国際共同試験（4373 及び 4374 試験）の被験者と比較して小さかった。

4373 及び 4374 試験では、被験者背景及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であった。2 型糖尿病を有さない被験者を組み入れた試験（4373 試験）では男性に比べ女性が多かった。2 型糖尿病を有する被験者を組み入れた試験（4374 試験）では男女の分布は均等であった。また、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して、2 型糖尿病を有する被験者は、より高齢で、HbA1c 及び空腹時血糖値がより高値であり、ベースライン時の体重はより小さかった。アジア人の割合は、4373 試験と比べ 4374 試験で高かった。

第 3 相試験では、肥満に関連する合併症の情報を、スクリーニング時に体系的に収集した。いずれの試験においても、スクリーニング時に各合併症（高血圧、脂質異常症及び 2 型糖尿病を含む）を有していた被験者の割合は投与群間で同様であった。合併症の詳細は Module 2.7.3、表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-8 に示す。

4373 及び 4374 試験では、ベースラインの被験者背景及び疾患特性は、全集団及び JASSO ガイドラインに基づく部分集団との間で概ね同様であった。4373 試験では、肥満に関連する合併症として高血圧又は脂質異常症を有することが JASSO ガイドラインに基づく部分集団の基準の 1 つとなっているため、高血圧及び脂質異常症を有する被験者の割合が、全集団（それぞれ 36.0%及び 37.0%）と比較して JASSO ガイドラインに基づく部分集団（それぞれ 70.1%及び 70.1%）で高かった。

表 2.5.4-3　　ベースラインの被験者背景及び疾患特性（4382、4373 及び 4374 試験）

	Trial 4382 With or without T2D	**Trial 4373** Without T2D		**Trial 4374** With T2D	
	Entire trial population	Entire trial population	JASSO population	Entire trial population	JASSO population
Number of subjects	401	1961	936	1210	1130
Age, years, mean (SD)	51 (11)	46 (13)	52 (12)	55 (11)	56 (10)
Sex, % (female/male subjects)	36.9/63.1	74.1/25.9	67.2/32.8	50.9/49.1	50.9/49.1
Race, % (White/Asian/Black or African American)	0/100/0	75.1/13.3/5.7	75.1/12.4/6.5	62.1/26.2/8.3	64.0/23.8/8.8
Body weight, kg, mean (SD)	87.5 (15.2)	105.3 (21.9)	106.8 (22.2)	99.8 (21.5)	101.0 (21.6)
BMI, kg/m^2, mean (SD)	31.9 (4.3)	37.9 (6.7)	38.2 (6.8)	35.7 (6.3)	36.0 (6.4)
Waist circumference, cm, mean (SD)	103.2 (10.7)	114.7 (14.6)	116.9 (14.5)	114.6 (14.1)	115.3 (14.2)
HbA_{1c}, %, mean (SD)	6.4 (1.2)	5.7 (0.3)	5.8 (0.3)	8.1 (0.8)	8.1 (0.8)
Fasting plasma glucose, mg/dL, mean (SD)	111.7 (27.5)	95.2 (10.6)	97.4 (11.2)	155.4 (41.5)	155.2 (41.0)
Diabetes duration, years, mean (SD)	7.8 (5.1)[a]	N/A	N/A	8.0 (6.1)	8.1 (6.1)

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

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

Data from randomised subjects. Baseline: Randomisation (week 0). %: Percentages are based on number of subjects, N/A: not applicable. The last available and eligible observation at or prior to the baseline visit was selected for summary.

2.5.4.3　体重及び関連パラメータに対する効果

4373、4374 及び 4382 試験において、治療方針 estimand を用いた評価では、2 型糖尿病の有無にかかわらず、過体重又は肥満症被験者における体重の顕著な減少（最大 14.85%）、臨床的に意味のある体重減少率（5%以上）の達成及び体重に関連するエンドポイントの改善について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。感度分析により、主要解析に基づく結論の安定性が裏付けられた。仮想 estimand を用いた治療効果に基づく結論は、治療方針 estimand の結論と一致するものであった。セマグルチド 2.4 mg の体重関連のパラメータに対する効果の概要を以下に示す。すべての評価結果は Module 2.7.3.3.2 に示す。

2.5.4.3.1　体重－ベースラインからの変化

3 つの第 3 相試験のいずれでも、臨床的に意味のある持続的な体重減少が認められ、プライマリーエンドポイントであるベースラインから 68 週の体重変化率（%）において、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。

いずれの試験においても、すべての投与群で体重減少が認められたが、体重減少の程度はセマグルチド 2.4 mg 群でより大きかった。体重減少は早期からみられ、試験期間を通じて持続した（図 2.5.4-2）。

4382 試験では、ベースラインから 68 週までの体重減少率（減少量）は、プラセボ群〔2.12%（1.70 kg）〕と比較してセマグルチド 2.4 mg 群〔13.19%（11.25 kg）〕で大きかった。また、ベースラ

インから 68 週までの体重減少率（減少量）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群〔9.65%（8.19 kg）〕で大きく、プラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の優越性が検証された。ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）の群差の推定値に基づき、体重減少率（%）はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で、ならびにプラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群で統計的に有意に大きいことが示された（図 2.5.4-3）。体重の変化に対する治療効果は、セマグルチド 1.7 mg と比較してセマグルチド 2.4 mg で大きかった。

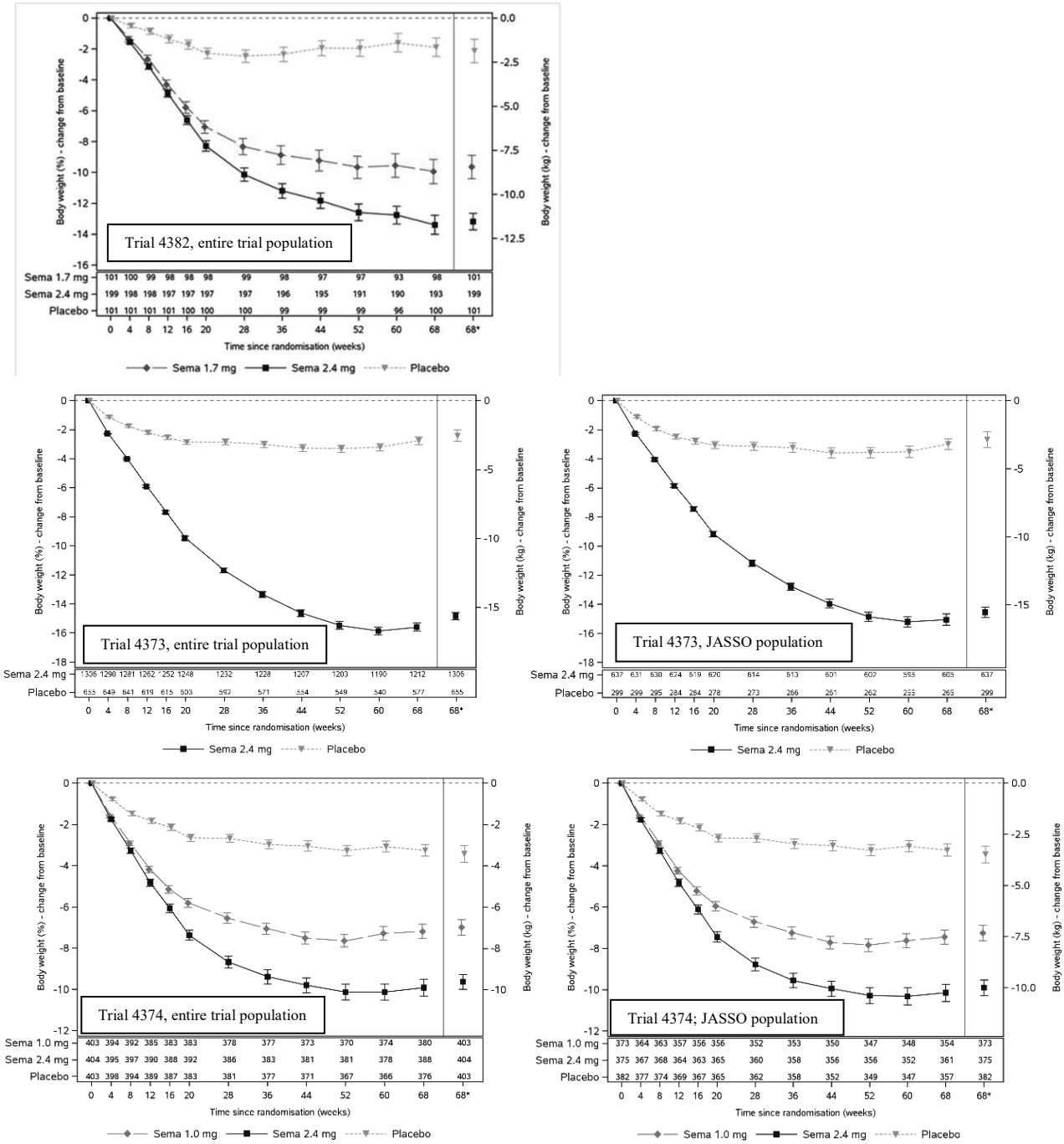
4373 及び 4374 試験では、ベースラインから 68 週までの体重減少率（減少量）は、プラセボ群〔2.41%～3.42%（2.61 kg～3.54 kg）〕と比較してセマグルチド 2.4 mg 群〔9.64%～14.85%（9.67 kg～15.33 kg）〕で大きかった（図 2.5.4-3）。4374 試験におけるセマグルチド 2.4 mg とセマグルチド 1.0 mg の比較では、検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 68 週の体重変化率（%）について、セマグルチド 1.0 mg に対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。いずれの試験でも、ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）の群差の推定値に基づくと、体重減少率（%）はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった。4374 試験では、ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）の群差の推定値に基づくと、体重減少率（%）はセマグルチド 1.0 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった。

2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）における体重減少は、2 型糖尿病を有さない被験者（4373 試験）と比較して小さく、また、2 型糖尿病を有する又は有さない被験者の両方を含む 4382 試験でみられた体重減少の程度は、4373 及び 4374 試験の間に含まれていた。これは、体重管理に関する臨床試験でこれまでにも認められていた所見と同様であった[117,118,119,120,121,122]。

予想されたとおり、仮想 estimand を用いて検討したセマグルチド 2.4 mg の治療効果は、治療方針 estimand 用いて検討した治療効果と比較して大きい傾向がみられた。

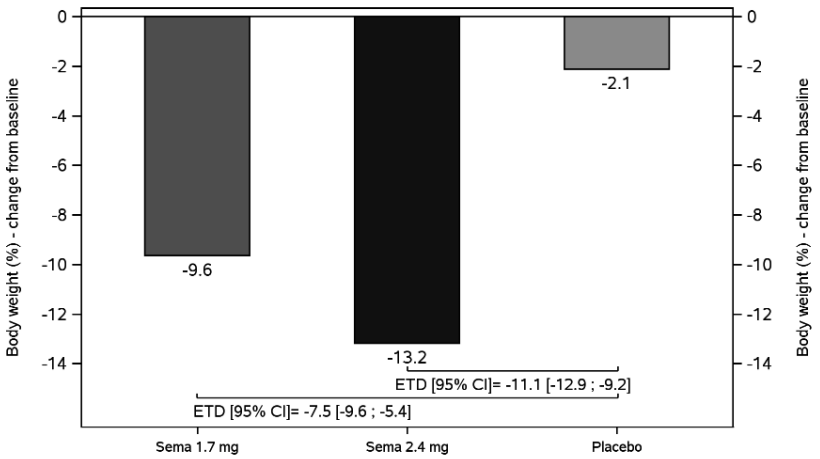
4373 及び 4374 試験のいずれでも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（治療方針 estimand）（表 2.5.4-4）。

図 2.5.4-2　　ベースラインからの体重変化の推移－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験）



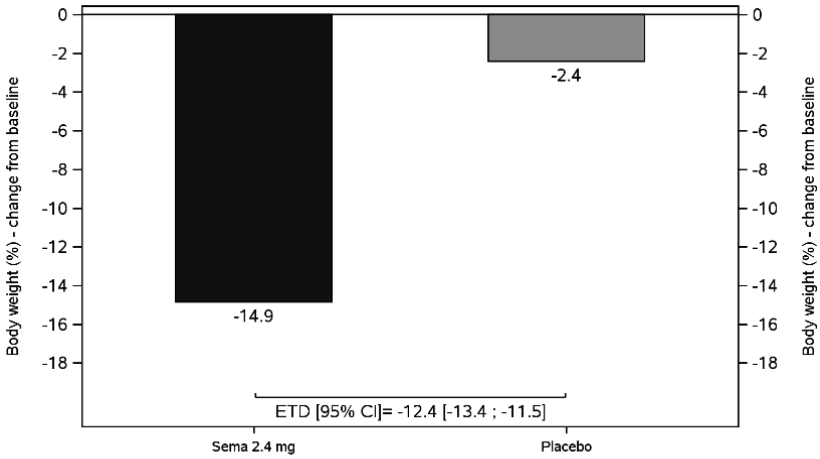
Observed data from in-trial period Error bars are +/- standard error of the mean *:Estimated means in % are from the primary and confirmatory secondary analysis
Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean

図 2.5.4-3　　ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）ー治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験）



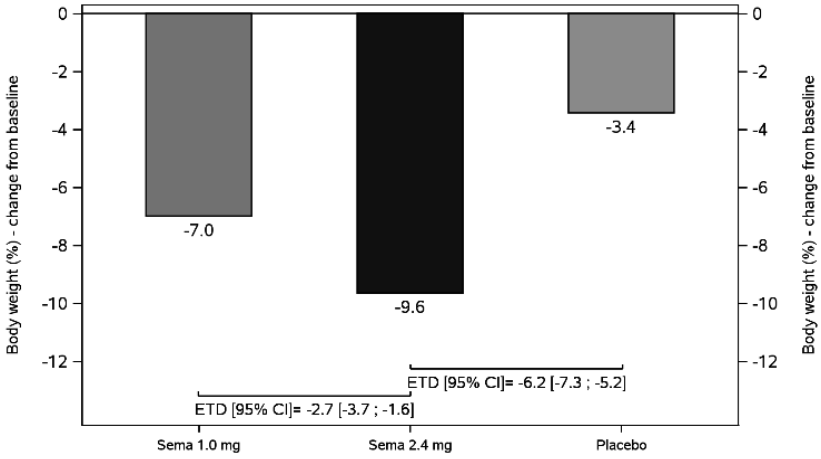
ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.
Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment differences and corresponding confidence intervals are from the primary analysis (Sema 2.4 mg - Placebo) and confirmatory secondary analysis (Sema 1.7 mg - Placebo).

Trial 4382, FAS: N=199 with semaglultide 2 4 mg, N=101 with semaglultide 1 7 mg, N=101 with placebo, Mean baseline body weight: 87 5 kg



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

Trial 4373, FAS: N=1306 with semaglultide 2 4 mg, N=655 with placebo, Mean baseline body weight: 105 3 kg



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

Trial 4374, FAS: N=404 with semaglultide 2 4 mg, N=403 with semaglultide 1 0 mg, N=403 with placebo, Mean baseline body weight: 99 8 kg

表 2.5.4-4　　ベースラインから 68 週までの体重変化率（%）－治療方針 estimand－
JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）

	Trial 4373		Trial 4374		
	Sema 2.4 mg N=637	Placebo N=299	Sema 2.4 mg N=375	Sema 1.0 mg N=373	Placebo N=382
Treatment policy estimand					
Est. change from baseline (%)	-14.55	-2.67	-9.90	-7.25	-3.44
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI]	-11.88 [-13.13; -10.64]		-6.46 [-7.54; -5.37]		
ETD (sema 2.4 mg – sema 1.0 mg) [95% CI]			-2.65 [-3.69; -1.61]		

JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline
Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D.
N: number of subjects in FAS. ETD: estimated treatment difference. CI: Confidence interval.
Analysis of data from in-trial period.

2.5.4.3.2　体重－レスポンダー

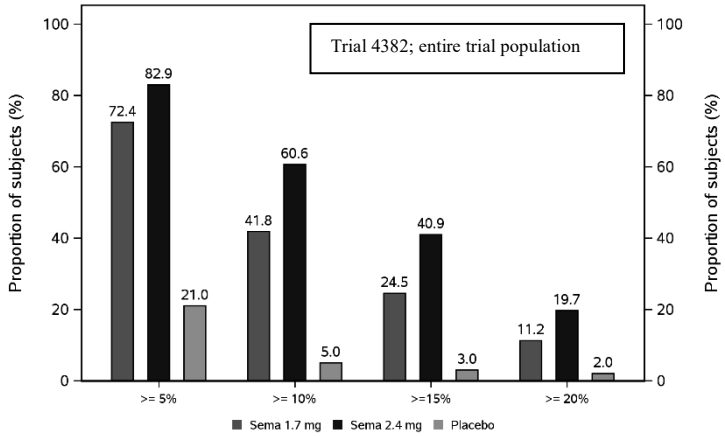
3 つの第 3 相試験において、プライマリーエンドポイントである 68 週にベースラインから 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。

4382 試験において、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 82.9%及びプラセボ群で 21.0%であり（図 2.5.4-4）、オッズ比に基づくとセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に高かった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-12）。セマグルチド 2.4 mg 群では、68 週に 10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合も高く、これらの達成に関するオッズ比はセマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった（検証的セカンダリーエンドポイントである 10%及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合についてはプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった）。4382 試験におけるセマグルチド 1.7 mg とプラセボの比較では、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である 68 週に 5%、10%及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合について、プラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の優越性が検証された。また、セマグルチド 2.4 mg 群で 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較して高かった。

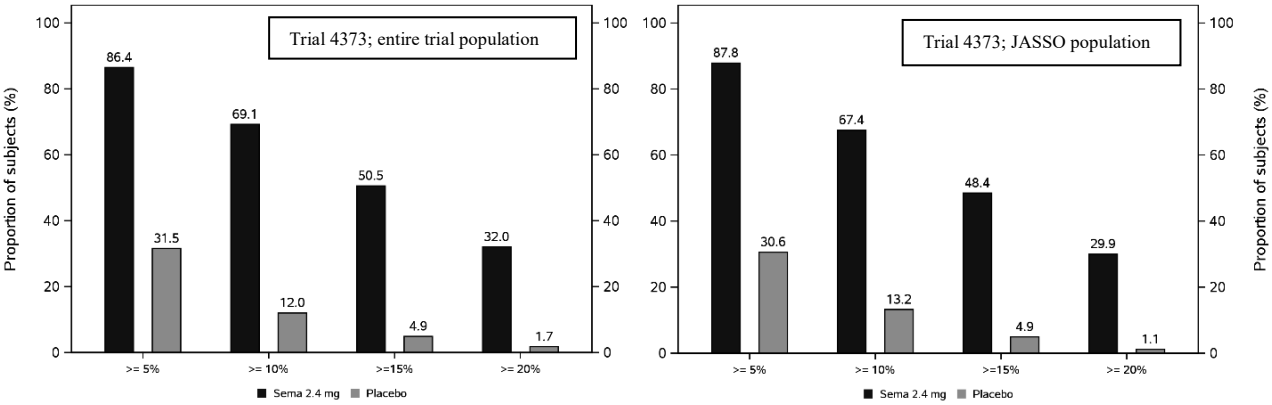
4373 及び 4374 試験では、5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 68.8～86.4%及びプラセボ群で 28.5～31.5%であり（図 2.5.4-4）、オッズ比に基づくとセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に高かった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-13）。セマグルチド 2.4 mg 群では、68 週に 10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合も高く、これらの達成に関するオッズ比はセマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった（検証的セカンダリーエンドポイントである 10%及び 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合についてはプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった）。また、4374 試験では、セマグルチド 1.0 mg 群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群で 5%、10%、15%及び 20%以上の体重減少を達成した被験者の割合は高く、これらの達成に関するオッズはセマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった。4373 及び 4374 試験のいずれでも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（図 2.5.4-4）。

3 つの第 3 相試験のいずれにおいても、仮想 estimand を用いた検討でも同様の結果であった。

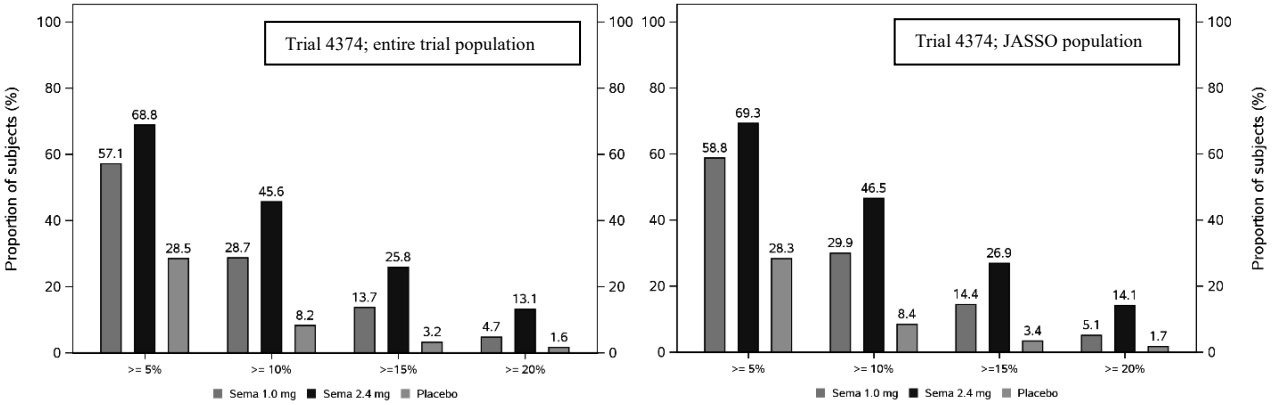
図 2.5.4-4　　68 週において体重減少率の目標値を達成した被験者の割合－in-trial 観察期間（4382、4373 及び 4374 試験）



Observed data from in-trial period.



Observed data from in-trial period.
JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline



Observed data from in-trial period.
JASSO population: the population matches to the target indication in Japan based on Japan Society for the Study of Obesity guideline

2.5.4.3.3　BMI 及びウエスト周囲長

3 つの第 3 相試験のいずれにおいても、体重減少を反映し、セマグルチド 2.4 mg の投与により BMI 及びウエスト周囲長の低下がみられた。

4382 試験では、ベースラインから 68 週までの BMI の低下量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 4.21 kg/m^2、セマグルチド 1.7 mg 群で 3.10 kg/m^2 及びプラセボ群で 0.61 kg/m^2 であり、プラセボとの群

差の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg を支持する結果であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-15）。また、BMI の低下量は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

4373 及び 4374 試験では、ベースラインから 68 週までの BMI の低下量は、プラセボ群（0.92～1.25 kg/m^2）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（3.51～5.54 kg/m^2）で大きく、群差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-16）。また、4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群におけるベースラインから 68 週までの BMI の低下量は 2.54 kg/m^2 であり、群差（セマグルチド 2.4 mg－セマグルチド 1.0 mg）の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった。

4382 試験では、検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の変化量について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性及びプラセボに対するセマグルチド 1.7 mg の優越性が検証された。ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の減少量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 11.05 cm、セマグルチド 1.7 mg 群で 7.66 cm、プラセボ群で 1.79 cm であった。ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の変化量の群差の推定値に基づくと、ウエスト周囲長の減少量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で、ならびにプラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群で統計的に有意に大きかった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-18）。また、ウエスト周囲長の減少量は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。

4373 及び 4374 試験では、検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の変化量について、プラセボに対するセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された。ベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の減少量は、セマグルチド 2.4 mg 群で 9.40～13.54 cm 及びプラセボ群で 4.13～4.52 cm であった。群差の推定値に基づくと、ウエスト周囲長の減少量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-19）。また、4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群におけるベースラインから 68 週までのウエスト周囲長の減少量は 6.72 cm であり、群差（セマグルチド 2.4 mg－セマグルチド 1.0 mg）の推定値は、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果であった。

4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団における BMI 及びウエスト周囲長の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-20）。

3 つの第 3 相試験のいずれにおいても、仮想 estimand を用いた検討でも同様の結果であった。

2.5.4.3.4　体重に関連するその他の結果

内臓脂肪面積

4382 試験では、補足的セカンダリーエンドポイントとして、CT スキャンで測定した内臓脂肪面積（VFA）の変化量（%、cm^2）を日本人被験者のサブグループで評価した。

68 週において、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg による VFA の大きな減少が認められた。VFA の減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で大きかった（表 2.5.4-5）。さらに、VFA の減少量は、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きい傾向が認められた。

表 2.5.4-5　内臓脂肪面積（CT スキャン）のベースラインから 68 週までの変化量－治療方針 estimand－CT スキャンを実施したサブグループ

	Trial 4382		
	Sema 2.4 mg N=89	Sema 1.7 mg N=46	Placebo N=45
Baseline (cm^2)	170.0 (67.0)		
Est. change from baseline (%)	-40.05	-22.16	-6.89
Est. change from baseline (cm^2)	-65.49	-44.31	-10.99
ETD (sema 2.4 mg – placebo) [95% CI] (%)	-33.16 [-42.14; -24.18]		
ETD (sema 1.7 mg – placebo) [95% CI] (%)	-15.28 [-25.63; -4.93]		

FAS: Full analysis set, Baseline values are overall observed mean (SD). Analysis of data from in-trial period.

身体組成

4373 試験の米国人被験者のサブグループ（140 例）において、身体組成（総脂肪量、除脂肪体重及び内臓脂肪量）のベースラインから 68 週までの変化を、補足的セカンダリーエンドポイントとして評価した。

身体組成を二重エネルギーX 線吸収測定法により評価した。セマグルチド 2.4 mg 群では、ベースラインから 68 週までに認められた体重減少に伴う脂肪量の減少は除脂肪体重の減少よりも大きく、プラセボ群と比較して身体組成が改善した。さらに、総脂肪量の減少に伴う内臓脂肪量の減少がみられた。

プラセボ群と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群では、総脂肪量〔群差の推定値：-3.29%（95%信頼区間：-4.94; -1.65）〕、除脂肪体重〔群差の推定値：2.94%（95%信頼区間：1.40; 4.49）〕及び内臓脂肪量〔群差の推定値：-1.98%（95%信頼区間：-3.69; -0.27）〕において改善がみられた（Module 2.7.3.3.2.6）。

これらの結果は、体重減少の大部分が内臓脂肪量を含む脂肪組織の減少に起因することを支持するものであった。

2.5.4.4　合併症の改善（2 型糖尿病、高血圧及び脂質異常症）

肥満症治療薬の開発においては、体重減少効果に加え、肥満に関連する合併症の改善も含めた全般的な有効性の評価が必要である。目標とする効能又は効果で示している 3 つの肥満に関連する合併症（高血圧、脂質異常症及び 2 型糖尿病）の改善に関する結果を以下に示す。

2.5.4.4.1　糖代謝に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である 2 型糖尿病の改善

肥満は血糖調節の異常及び 2 型糖尿病の発症リスクの増加と関連しており、体重減少によるインスリン感受性の改善や 2 型糖尿病の発症を遅らせるなどの有益な効果が示されている[123,124,125,126]。

オゼンピック皮下注及びリベルサス錠と同様に、3 つの第 3 相試験において、セマグルチド 2.4 mg の投与により、HbA1c の低下を指標とした糖代謝の改善がみられた。

4382 試験の全集団（2 型糖尿病の有無は問わない）では、ベースラインから 68 週までの HbA1c の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった。2 型糖尿病の有無別のサブグループでは、2 型糖尿病を有さない被験者と比較して 2 型糖尿病を有する被験者で HbA1c の低下量（平

均）は大きかった（図 2.5.4-5）。セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群との間では、全集団及び 2 型糖尿病の有無別のサブグループのいずれにおいても、HbA1c の低下量に明らかな差はみられなかった。2 型糖尿病を有するサブグループでは、68 週における HbA1c の平均はいずれの用量でも 6.1%であり、糖尿病治療ガイドの「血糖正常化を目指す際の目標値」（6.0%未満）[127]に近い値となっていた点は重要である。

予想されたとおり、2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）で最も大きな HbA1c の低下がみられ（表 2.5.4-6）、ベースラインからの HbA1c の変化量について、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が示された。セマグルチド 2.4 mg 群では、HbA1c が 6.5%まで低下した。

2 型糖尿病を有さない被験者（4373 試験の全集団及び 4382 試験の 2 型糖尿病を有さないサブグループ）においても、糖代謝の改善がみられた。セマグルチド 2.4 mg の投与により、プラセボと比較して HbA1c の大幅な低下がみられた（表 2.5.4-6 及び図 2.5.4-5）。ベースライン時に pre-diabetes であった被験者のうち、68 週において正常血糖にシフトした被験者の割合は、4373 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高く（47.8%及び 84.1%）、4382 試験ではプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及び 1.7 mg 群で高かった（32.0%、90.7%及び 75.0%）。

4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6　　ベースラインから 68 週までの HbA1c（%）の変化量－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験）

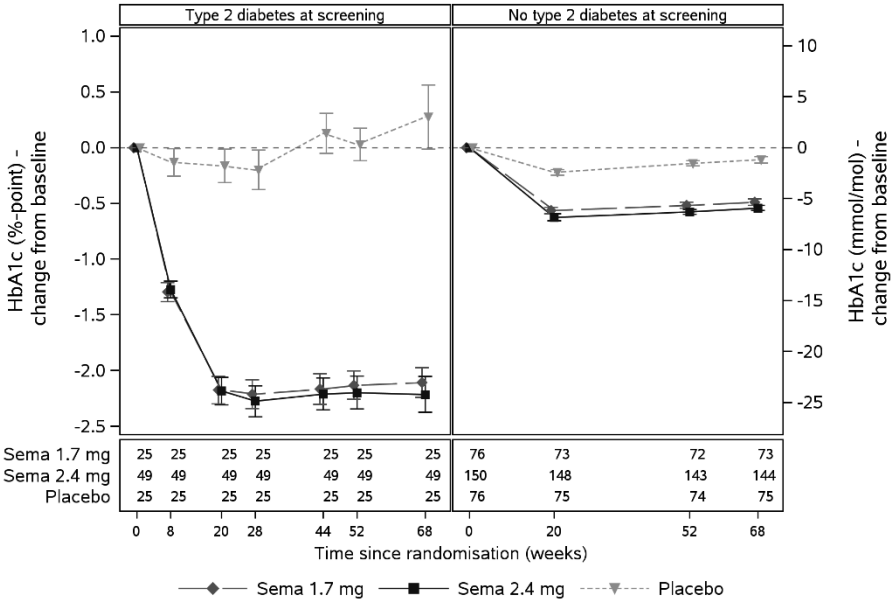
Trial			**HbA_{1c} Mean estimates and treatment differences (ANCOVA)**						
		Baseline	**Sema 2.4 mg**	**Sema 1.7 mg**	**Sema 1.0 mg**	**Placebo**	**Sema 2.4 mg - placebo**	**Sema 1.7 mg - placebo**	**Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg**
Trial 4382	**Entire population**	6.4	-0.93	-0.89	-	-0.03	-0.90 [-1.05; -0.74]	-0.86 [-1.04; -0.68]	-
Trial 4373	**Entire population**	5.7	-0.45	-	-	-0.15	-0.29 [-0.32;-0.26]	-	-
	JASSO population	5.8	-0.50	-	-	-0.15	-0.35 [-0.39;-0.30]	-	-
Trial 4374	**Entire population**	8.1	-1.60	-	-1.45	-0.37	-1.23 [-1.42; -1.05]	-	-0.15 [-0 34; 0.04]
	JASSO population	8.1	-1.64	-	-1.53	-0.38	-1.26 [-1.44; -1.07]	-	-0.11 [-0 30; 0.08]

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

Baseline: overall mean

- : not applicable, Sema: semaglutide. Trial 4382: Subjects with/without T2D, Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D. Data are estimated means and estimated treatment differences [95% confidence interval] in change from baseline to week 68 for the full analysis set.

図 2.5.4-5　　ベースラインからの HbA1c 変化量の推移－in-trial 観察期間－スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無別（4382 試験）



HbA1c: Haemoglobin A1c.
Observed data from in-trial period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel are subjects contributing to the mean.

いずれの試験でも、HbA1c の結果と一致して、セマグルチドの投与により空腹時血糖値の低下がみられた。2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験の全集団及び 4382 試験の 2 型糖尿病を有するサブグループ）において、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で経口糖尿病薬を減量した被験者の割合が高く、経口糖尿病薬を増量した被験者の割合は低かったことからも、血糖に関するパラメータの改善が支持された。また、2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験の全集団及び 4382 試験の 2 型糖尿病を有するサブグループ）において、HbA1c の目標値（7.0%未満及び 6.5%以下）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった（Module 2.7.3.3.3.2～Module2.7.3.3.3.5）。

2.5.4.4.2　血圧に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である高血圧の改善

3 つの第 3 相試験において、概して、収縮期血圧と拡張期血圧の改善傾向がみられた。

4382 試験では、収縮期血圧の低下量（推定値）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった（表 2.5.4-7）。同様に、拡張期血圧の改善もみられ、その変化量の群差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値はセマグルチド 2.4 mg を支持するものであった。セマグルチド 1.7 mg 群では、プラセボ群と比較して収縮期血圧の大幅な低下がみられたが、拡張期血圧ではみられなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量（推定値）において、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群との間で明らかな差はみられなかった。

4373 及び 4374 試験では、セマグルチド 2.4 mg により最大 6.16 mmHg の収縮期血圧の低下がみられ、プラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4-7）。同様に、拡張期血圧の改善もみられたが、4373 試験でのみ、その変化量の群差（セマグルチド 2.4 mg－プラセボ）の推定値がセマグルチド 2.4 mg を支持するものであった。4374 試験において、収縮期血圧の低下量（推定値）は、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群で同様であった。

4373 及び 4374 試験のいずれでも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（表 2.5.4-7）。

血圧の改善とともに降圧薬の減量がみられた。

4382 試験の約半数の被験者が、ベースラインから 68 週の期間に降圧薬を使用した。治験薬投与期間中に降圧薬を減量した被験者の割合は、プラセボ群（2.0%）及びセマグルチド 1.7 mg 群（5.1%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（13.8%）で高かった。降圧薬の使用を中止した被験者の割合に群間で明らかな差は認められなかった。降圧薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群（10.0%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（3.6%）及びセマグルチド 1.7 mg 群（4.0%）で低かった（Module 2.7.3.3.4.3）。

4373 試験の約 3 分の 1 の被験者及び 4374 試験の約 3 分の 2 の被験者がベースラインから 68 週の期間に降圧薬を使用した。いずれの試験でも、治験薬投与期間中に降圧薬を減量又は中止した被験者の割合は、プラセボ群（減量：1.7～3.7%、中止：3.8～5.5%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（減量：4.6～9.2%、中止：6.8～7.4%）で高かった。さらに、降圧薬を増量した被験者の割合は、プラセボ群（7.8～8.9%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（4.0～7.2%）でわずかに低かった。両試験において、JASSO ガイドラインに基づく部分集団でも同様の傾向がみられた（Module 2.7.3.3.4.3）。

表 2.5.4-7　ベースラインから 68 週までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験）

Trial			**Systolic blood pressure (mmHg)** **Mean estimates and treatment differences (ANCOVA)**						
		Baseline	**Sema 2.4 mg**	**Sema 1.7 mg**	**Sema 1.0 mg**	**Placebo**	**Sema 2.4 mg – placebo**	**Sema 1.7 mg - placebo**	**Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg**
Trial 4382	**Entire population**	134	-10.83	-10.76	-	-5.31	-5.53 [-8.53; -2 52]	-5.45 [-8.93; -1.97]	-
Trial 4373	**Entire population**	126	-6.16	-	-	-1.06	-5.10 [-6.34; -3.87]	-	-
	JASSO population	130	-6.87	-	-	-1.51	-5.37 [-7.22;-3.52]	-	-
Trial 4374	**Entire population**	130	-3.92	-	-2.88	-0.49	-3.43 [-5.57; -1 30]	-	-1.04 [-3.33; 1.24]
	JASSO population	130	-4.08	-	-3.35	-0.46	-3.62 [-5.82; -1.42]	-	-0.73 [-3.05; 1.60]
Trial			**Diastolic blood pressure (mmHg)** Mean estimates and treatment differences (ANCOVA)						
		Baseline	**Sema 2.4 mg**	**Sema 1.7 mg**	**Sema 1.0 mg**	**Placebo**	**Sema 2.4 mg – placebo**	**Sema 1.7 mg - placebo**	**Sema 2.4 mg - Sema 1.0 mg**
Trial 4382	**Entire population**	84	-5.34	-4.57	-	-2.20	-3.14 [-5.32; -0 96]	-2.37 [-4.88; 0.13]	-
Trial 4373	**Entire population**	80	-2.83	-	-	-0.42	-2.41 [-3.25; -1.57]	-	-
	JASSO population	82	-2.97	-	-	-0.38	-2.60 [-3.79; -1.40]	-	-
Trial 4374	**Entire population**	80	-1.55	-	-0.64	-0.88	-0.67 [-1.95; 0.61]	-	-0.91 [-2.20; 0.38]
	JASSO population	80	-1.57	-	-0.69	-0.71	-0.86 [-2.18; 0.46]	-	-0.88 [-2.20; 0.44]

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

Baseline: overall mean

- : not applicable, Sema: semaglutide. Trial 4382: Subjects with/without T2D, Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D. Data are estimated means and estimated treatment differences [95% confidence interval] from baseline to week 68 for the full analysis set.

2.5.4.4.3　脂質に対する有効性の結果－肥満に関連する合併症である脂質異常症の改善

3 つの第 3 相試験において、セマグルチド 2.4 mg の投与により、全般的な脂質プロファイルの改善がみられた。

4382 試験では、総コレステロール、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール、超低比重リポタンパク（VLDL）コレステロール、遊離脂肪酸（FFA）及びトリグリセリドは、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低下がみられ、セマグルチド 2.4 mg を支持する結果が得られた（表 2.5.4-8）。セマグルチド 1.7 mg 群においても、高比重リポタンパク（HDL）コレステロールを除くすべての空腹時脂質パラメータについて、プラセボ群と比較して改善が認められた。いずれの脂質パラメータにおける治療効果も、セマグルチド 1.7 mg 群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で数値的に大きかった。

4373 及び 4374 試験では、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でトリグリセリド及び FFA の低下、ならびに HDL コレステロールの増加がみられた。これに加え、4373 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群において総コレステロールの改善（LDL 及び VLDL コレステロールの低下を含む）がみられた。4374 試験（2 型糖尿病を有する被験者）では、セマグルチド 2.4 mg 群で VLDL の低下がみられたが、総コレステロール及び LDL の低下はみられなかった。4374 試験におけるセマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.0 mg 群の比較では、いずれの脂質パラメータについても明らかな差はみられなかった。

4373 及び 4374 試験のいずれでも、JASSO ガイドラインに基づく部分集団の結果は、全集団の結果と同様の傾向がみられた（表 2.5.4-9）。

4382 試験では、被験者の約 30～50%がベースラインから 68 週までの間に脂質低下薬を使用した。脂質低下薬を減量、増量又は使用中止した被験者の割合には、セマグルチド 2.4 mg 群、セマグルチド 1.7 mg 群及びプラセボ群の間で明らかな差は認められなかった。

4373 及び 4374 試験では、ベースラインから 68 週までに脂質低下薬を使用した被験者の割合は、2 型糖尿病を有さない被験者で約 20%（4373 試験）及び 2 型糖尿病を有する被験者（4374 試験）では約 60%であった。いずれの試験でも、ベースラインから 68 週までに脂質低下薬を使用した被験者のうち、脂質低下薬を減量、増量又は使用中止した被験者の割合には、投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.5.4-8　　脂質（mg/dL）－68 週におけるベースラインとの比－治療方針 estimand（4382、4373 及び 4374 試験）

Lipids	Trial 4382			Trial 4373		Trial 4374		
	Sema 2 4 mg N=199	Sema 1 7 mg N=101	Placebo N=101	Sema 2 4 mg N=1306	Placebo N=655	Sema 2 4 mg N=404	Sema 1 0 mg N=403	Placebo N=403
Total cholesterol Baseline	200 2 (18 4)			190 4 (20 2)		171 2 (23 8)		
Est ratio to baseline at week 68	0 91	0 93	1 01	0 97	1 00	0 99	0 98	0 99
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Placebo) [95%CI]	0 91 [0 88;0 94]			0 97 [0 95;0 98]		0 99 [0 96;1 02]		
Est treatment ratio (Sema 1 7 mg/Placebo) [95%CI]	0 93 [0 89;0 96]							
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Sema 1 0 mg) [95%CI]						1 01 [0 98;1 04]		
LDL cholesterol Baseline	119 09 (27 2)			111 01 (31 0)		89 78 (40 7)		
Est ratio to baseline at week 68	0 85	0 90	0 96	0 97	1 01	1 00	0 99	1 00
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Placebo) [95%CI]	0 89 [0 84;0 94]			0 96 [0 94;0 98]		1 00 [0 96;1 05]		
Est treatment ratio (Sema 1 7 mg/Placebo) [95%CI]	0 94 [0 88;1 00]							
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Sema 1 0 mg) [95%CI]						1 01 [0 97;1 06]		
VLDL cholesterol[a] Baseline	25 6 (49 5)			24 6 (46 1)		31 0 (49 3)		
Est ratio to baseline at week 68	0 79	0 81	1 06	0 78	0 93	0 79	0 83	0 90
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Placebo) [95%CI]	0 75 [0 68;0 82]			0 84 [0 81;0 87]		0 87 [0 82;0 93]		
Est treatment ratio (Sema 1 7 mg/Placebo) [95%CI]	0 77 [0 69;0 85]							
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Sema 1 0 mg) [95%CI]						0 95 [0 89;1 00]		
HDL cholesterol Baseline	50 1 (23 4)			49 4 (25 4)		43 8 (24 2)		
Est ratio to baseline at week 68	1 09	1 07	1 06	1 05	1 01	1 07	1 05	1 04
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Placebo) [95%CI]	1 03 [1 00;1 07]			1 04 [1 02;1 05]		1 03 [1 00;1 05]		
Est treatment ratio (Sema 1 7 mg/Placebo) [95%CI]	1 01 [0 97;1 05]							
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Sema 1 0 mg) [95%CI]						1 02 [1 00;1 04]		
Free fatty acids Baseline	13 18 (48 9)			12 46 (56 5)		15 92 (51 8)		
Est ratio to baseline at week 68	0 96	1 03	1 25	0 83	0 93	0 84	0 86	0 99
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Placebo) [95%CI]	0 77 [0 69;0 87]			0 89 [0 83;0 94]		0 84 [0 78;0 91]		
Est treatment ratio (Sema 1 7 mg/Placebo) [95%CI]	0 83 [0 72;0 94]							
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Sema 1 0 mg) [95%CI]						0 97 [0 90;1 05]		
Triglycerides Baseline	131 71 (51 4)			126 79 (47 9)		161 26 (53 6)		
Est ratio to baseline at week 68	0 79	0 80	1 06	0 78	0 93	0 78	0 83	0 91
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Placebo) [95%CI]	0 75 [0 68;0 82]			0 84 [0 81;0 87]		0 86 [0 81;0 92]		
Est treatment ratio (Sema 1 7 mg/Placebo) [95%CI]	0 76 [0 68;0 85]							
Est treatment ratio (Sema 2 4 mg/Sema 1 0 mg) [95%CI]						0 94 [0 89;1 00]		

a VLDL was measured as a fraction of triglycerides N: subjects in FAS Baseline values are observed geometric mean (CV%) Analysis of data from in-trial period Trial 4382: Subjects with/without T2D, Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D

表 2.5.4-9　脂質（mg/dL）－記述統計量－in-trial 観察期間－JASSO ガイドラインに基づく部分集団（4373 及び 4374 試験）

Lipids	Trial 4373		Trial 4374		
	Sema 2 4 mg N=637	Placebo N=299	Sema 2 4 mg N=375	Sema 1 0 mg N=373	Placebo N=382
Total cholesterol					
Baseline mg/dL	195 1 (20 8)	195 5 (21 4)	169 6 (22 9)	171 2 (25 6)	169 8 (23 3)
Ratio to baseline at week 68	0 96 (15 7)	1 00 (18 1)	0 98 (17 8)	0 97 (20 3)	1 00 (19 1)
LDL cholesterol					
Baseline mg/dL	113 27 (32 9)	111 30 (35 2)	88 83 (37 1)	88 13 (47 8)	89 18 (37 6)
Ratio to baseline at week 68	0 97 (25 4)	1 02 (30 9)	1 00 (31 4)	0 99 (38 3)	1 00 (29 2)
VLDL cholesterol[a]					
Baseline mg/dL	26 3 (45 6)	28 2 (46 4)	29 7 (50 1)	32 7 (48 8)	30 8 (49 7)
Ratio to baseline at week 68	0 78 (38 8)	0 88 (36 9)	0 79 (40 7)	0 81 (41 6)	0 92 (40 8)
HDL cholesterol					
Baseline mg/dL	49 7 (25 8)	49 7 (24 5)	44 8 (23 4)	42 9 (25 0)	43 7 (24 0)
Ratio to baseline at week 68	1 05 (15 6)	1 02 (14 7)	1 07 (15 5)	1 06 (15 6)	1 04 (15 2)
Free fatty acids					
Baseline mg/dL	12 77 (53 2)	13 34 (52 5)	15 66 (55 0)	16 02 (44 7)	16 18 (52 7)
Ratio to baseline at week 68	0 80 (73 9)	0 88 (73 2)	0 85 (67 5)	0 86 (61 2)	0 99 (61 5)
Triglycerides					
Baseline mg/dL	135 33 (47 0)	144 73 (48 1)	154 92 (54 4)	171 20 (54 6)	159 92 (53 1)
Ratio to baseline at week 68	0 77 (39 2)	0 88 (38 8)	0 78 (42 9)	0 80 (44 2)	0 92 (44 9)

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

Trial 4373: subjects without T2D, Trial 4374: Subjects with T2D

a VLDL was measured as a fraction of triglycerides N: subjects in FAS Values are observed geometric mean (CV%) Observed data from in-trial period

2.5.4.5 患者報告アウトカム

肥満者が有する合併症は、健康関連の生活の質（HRQOL）に影響する重要な交絡因子であるが、肥満自体が、身体的な健康状態を損ない、日常活動が制限されて身体的健康の低下につながり、HRQOL に大きな影響を与えることが報告されている。また、肥満に対する偏見や差別が精神的健康を阻害する一因となりうる[42,43]。肥満に関連する HRQOL の低下は、精神的又は心理社会的機能に比べ身体機能において顕著にみられる傾向がある[42,128,129,130,131]。

医師及び患者が治療法を決定する上で、患者が自身の機能や感じ方を認識することが重要である。身体機能の変化に関する患者の視点を含めることを目的に、妥当性が担保されている Short Form Health Survey version 2（SF-36）及び Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials（IWQOL-Lite-CT）の身体機能関連の指標を用いた有効性エンドポイントを、4382 試験（補足的セカンダリーエンドポイント）ならびに 4373 及び 4374 試験（検証的セカンダリーエンドポイント）に設定した。

4382 試験では、SF-36 の身体機能スコアについて、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で有益な治療効果が示されたが、セマグルチド 1.7 mg 群では示されなかった。IWQOL-Lite-CT の Physical function domain score については、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で有益な治療効果は示されなかった。本試験において、IWQOL-Lite-CT の Psychosocial domain score 及び Total score について、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.7 mg 群で有益な治療効果が認められたことは重要である。IWQOL-Lite-CT の Physical domain score については、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で有益な治療効果が認められた。

4373 及び 4374 試験では、体重減少とともに、SF-36 及び IWQOL-Lite-CT の身体機能のスコアにおいて、統計的に有意かつ臨床的に意味のある効果が示された。いずれの試験でも、SF-36 の身体機能のス

コア及びIWQOL-Lite-CTのPhysical function domain scoreのベースラインから68週までの変化について、プラセボに対するセマグルチド2.4 mgの優越性が検証された。これらの試験におけるその他のSF-36及びIWQOL-Lite-CTに関連する補足的セカンダリーエンドポイントの結果は、Module 2.7.3.3.7に示す。

2.5.4.6 部分集団における体重変化の結果の比較

セマグルチドの曝露量が内因性民族的要因によって受ける影響の程度については、4373、4374及び4382試験のデータを用いた母集団薬物動態解析で検討した。セマグルチドの過去の試験の結果と同様に、曝露量に影響を及ぼす最も重要な共変量は体重であり、体重が重いほどセマグルチドの曝露量は小さくなった。すべての評価結果はModule 2.7.3.3.8.1に示す。

4373、4374及び4382試験において、部分集団間でセマグルチド2.4 mgの治療効果に差が認められるかを検討するため、ベースライン時の性別、年齢、地域／国、体重、BMI、腎機能、糖代謝の分類、及び脂質異常症ならびに高血圧の有無に基づくサブグループ別に、ベースラインからの体重変化率（%）を評価した。セマグルチド2.4 mgの治療効果は部分集団間で概ね同様であり、いずれの部分集団においてもプラセボと比較したセマグルチド2.4 mgの有益な効果が示された。詳細はModule 2.7.3.3.8.2に示す。

2.5.4.7 推奨用法・用量

肥満症治療のためのセマグルチドの推奨臨床用量は2.4 mg（週1回）が適切と考える。治療対象となるすべての患者において2.4 mgの用量を目指し、2.4 mgで良好な忍容性が得られない場合に限り、漸増期間の延期や一時的な減量の検討が推奨される。

2.5.4.3項及び2.5.4.4項に記載したように、4373、4374及び4382試験において、セマグルチド2.4 mgの投与により、臨床的に意味のある体重減少及び肥満に関連する合併症〔2型糖尿病（糖代謝）、高血圧（血圧）、脂質異常症（脂質プロファイル）〕の改善が示された。安全性及び忍容性プロファイルは、既承認のGLP-1受容体作動薬と同様であった。セマグルチド2.4 mgの治療効果及び許容できる安全性プロファイルは、ベースラインの合併症等を含む内因性民族的要因にかかわらず認められた（2.5.4.6項及び2.5.5.7項）。

4382試験の有効性の結果から、体重及びVFAの変化に対する治療効果は、セマグルチド1.7 mg群と比較してセマグルチド2.4 mg群で大きいことが示された。合併症（2型糖尿病、高血圧及び脂質異常症）に関連するパラメータに対する治療効果は、セマグルチド1.7 mg群と比較してセマグルチド2.4 mg群で大きい傾向がみられた。安全性データから、セマグルチド2.4 mg群とセマグルチド1.7 mg群で安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。このことから、セマグルチド1.7 mgと比較して、セマグルチド2.4 mgの投与により、安全性や忍容性に新たな懸念を生じることなく、より好ましい効果が得られることが示された。

さらに、母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析における体重減少に対するベネフィットと胃腸障害のリスクに関する結果は、セマグルチド2.4 mgを支持するものであった（2.5.3.2項及び2.5.3.5項）。

以上のことから、4 週ごとの用量漸増法を用いたセマグルチド 2.4 mg（週 1 回）による治療は、これまでに得られているセマグルチドの安全性プロファイルと異なるような安全性上の懸念はなく、最も高い効果が得られると考えられ、日本における肥満症治療のために推奨される臨床用量と考える。

推奨用法・用量に関する詳細は、Module 2.7.3.4.2 に示す。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概要

2.5.5.1.1 安全性評価の対象試験

肥満症に対する週 1 回皮下投与のセマグルチドの安全性の評価方法については、詳細を Module 2.7.4.1.1 に示し、本項には概要を記載する。

安全性及び忍容性は、肥満症に対する週 1 回皮下投与のセマグルチドの開発プログラムに含まれる完了した臨床試験から得られたデータに基づいて評価した。評価に含めた完了した試験の cut-off date は、2021 年 4 月 20 日（4382 試験の治験総括報告書の作成日）とした。日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）から得られた安全性データの試験別の評価を主要な評価とした。4373、4374、4375 及び 4376 試験から構成される国際共同第 3 相試験の併合データは、安全性評価の参考資料として用いた（詳細は 2.5.5.1.2 項に示す）。第 2 相用量設定試験（4153 試験）は用量反応関係の評価に、3 つの臨床薬理試験（4455、4590 及び NN9535-4588 試験）は全体的な安全性評価に必要に応じて用いた。

2.5.5.1.2 データの併合

セマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性を集約的に評価し、潜在的な安全性上の懸念を検出する可能性を高めるために、4 つの国際共同第 3 相試験（4373、4374、4375 及び 4376 試験）のデータを用いて第 3 相試験併合データとした。

特定の安全性項目について、国際共同第 3 相試験の併合データを、患者集団の関連性や試験デザインの特徴に応じた様々なグループに分けて評価した。

第 3 相試験併合データには 4373、4374、4375 及び 4376 試験の無作為割り付けプラセボ対照の期間のセマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群のデータを含めた。4376 試験における 20 週間の導入期間は、プラセボ対照が設定されていないため除外した。第 3 相試験併合データに基づく安全性評価には、有害事象（すべての有害事象、死亡及び重篤な有害事象）、注目すべき安全性領域（胃腸障害、低血糖及び網膜障害を除く）ならびに離脱症状及び反跳現象が含まれる。

用量漸増を含む第 3 相試験併合データには 4373、4374 及び 4375 試験を含めた。これは、用量漸増期間中に認められる頻度が高くなることが知られている胃腸障害の有害事象の評価に用いた。2 型糖尿病を有さない被験者を含む第 3 相試験併合データには 4373、4375 及び 4376 試験が含まれ、2 型糖尿病を有さない被験者における低血糖の評価に用いた。

国際共同第 3 相試験の併合データに関する詳細は、Module 2.7.4.1.1.4 に示す。

本書では、必要に応じて国際共同第 3 相試験の併合データを参照する。国際共同第 3 試験の併合データから得られたデータ及び情報の詳細は、Module 2.7.4.2.3 及び Module 2.7.4.5.9 に示す。

2.5.5.1.3 観察期間

安全性評価のために、2 つの観察期間を設定した。

- In-trial 観察期間：無作為割り付け日から治験実施医療機関と最後のコンタクトを取った日までの連続した期間と定義した。発現から診断に至るまでに期間を要する可能性がある有害事象の

評価に用いた〔死亡、心血管障害、新生物、精神障害（メンタルヘルスに関する質問票）、網膜障害、妊娠及び授乳中の使用〕。

- On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与日までの期間に最終投与後の追跡期間を加え、一時的に治療を中断した期間を除外した期間と定義した。最終投与後及び一時的な投与中断後の追跡期間は、2 週間（心電図、臨床検査、身体所見及び脈拍数）及び 7 週間（有害事象、イベント判定委員会に確定された事象及び低血糖）であった。

2.5.5.1.4 注目すべき安全性領域及びデータ収集

安全性の評価は、標準的な項目（例：重篤及び非重篤な有害事象、臨床検査項目、バイタルサイン、妊娠、抗セマグルチド抗体、及びテクニカルな苦情）に基づいて実施した。さらに、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスでの経験、規制当局の助言及び規制要件に基づいて事前に定義された注目すべき安全性領域についても、重点的に詳細な評価を行った（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1 注目すべき安全性領域の概要（4382、4373 及び 4374 試験）

Areas	Basis for the evaluation	Observation period
Gastrointestinal disorders	Predefined MedDRA search	On-treatment
Gallbladder-related disorders	Predefined MedDRA search	On-treatment
Acute pancreatitis	Predefined MedDRA search Adjudication outcome Laboratory assessments of amylase and lipase	On-treatment In-trial On-treatment
Cardiovascular disorders	Predefined MedDRA search Adjudication outcome Pulse rate measurements Electrocardiogram	In-trial On-treatment
Neoplasms	Predefined MedDRA searches: • Overall neoplasms • Malignant neoplasms Laboratory assessment of calcitonin	In-trial On-treatment
Hepatic disorders	Predefined MedDRA search Laboratory assessment of ALT, AST, total bilirubin and alkaline phosphatase Concurrent elevations in ALT/AST>3xULN and total bilirubin>2xULN and post baseline ALT>5xULN	On-treatment In-trial
Acute renal failure	Predefined MedDRA search Laboratory assessments: • eGFR and creatinine • UACR (trial 4374)	On-treatment
Hypoglycaemia	Predefined MedDRA search (trial 4373 and subjects without T2D in trial 4382) Hypoglycaemic episodes form (trial 4374 and subjects with T2D in trial 4382)	On-treatment
Retinal disorders	Predefined MedDRA search (trial 4374 and subjects with T2D in trial 4382) Eye examination results (trial 4374 and subjects with T2D in trial 4382)	In-trial

Areas	Basis for the evaluation	Observation period
Immunogenicity	Predefined MedDRA searches: • Allergic reactions • Injection site reactions Anti-semaglutide antibodies	On-treatment In-trial
Psychiatric disorders	Predefined MedDRA search C-SSRS PHQ-9	On-treatment In-trial
Rare events	Predefined MedDRA search	On-treatment

C SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PHQ-9: Patient Health Questionaire-9, T2D: type 2 diabetes; UACR: urinary albumin-to-creatinine ratio

注目すべき安全性領域は、MedDRA 検索、イベント判定委員会の判定結果、特定のイベントフォームを用いて収集された追加データ、特定の臨床検査項目、及びその他の検査項目を含む、当該領域に関連する評価方法とデータに基づいて評価した。

特定のイベントフォームによる追加データの収集は、急性腎不全及び網膜障害（4374 試験及び 4382 試験のスクリーニング時に 2 型糖尿病を有する被験者）、ならびに胆嚢関連障害、急性膵炎、悪性新生物、肝障害、過量投与、投薬過誤、薬物乱用及び誤用（すべての第 3 相試験）を対象に行った。これらのデータは、主に個々の症例の詳細を確認するために、標準的な AE form で収集されたデータ及びイベント判定の過程で得られた情報の補足として収集した。

イベント判定は、死亡、急性膵炎、及び心血管障害（急性冠症候群、脳血管発作、冠動脈血行再建術及び心不全）に対して行った。イベント判定委員会（EAC）の EAC チャーター（憲章）に定められた標準化された基準に従って、独立した外部の医学専門家が事象に対して盲検下での一貫したレビューを実施した。

安全性評価方法の詳細については、Module 2.7.4.1.1.8 に示す。

2.5.5.2 全体的な安全性及び忍容性プロファイル

過体重又は肥満被験者において、セマグルチド 2.4 mg は全般的に忍容性が良好であった。安全性及び忍容性プロファイルは GLP-1 受容体作動薬に予測されるものであり、広範な臨床開発プログラムにおいて新たな予測できない所見は認められなかった。他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、最も高頻度で発現した有害事象は胃腸障害の有害事象であった。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）において、有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（76.9～86.4%）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（81.8%）、セマグルチド 1.7 mg 群（82.0%）、セマグルチド 2.4 mg 群（85.9～89.7%）で同様又は高かったが、有害事象の単位時間あたりの発現件数はプラセボ群（165.7～398.0 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（350.9 件/100 人・年）、セマグルチド 1.7 mg 群（354.6 件/100 人・年）、セマグルチド 2.4 mg 群（303.3～566.1 件/100 人・年）で多かった（表 2.5.5-2）。有害事象の発現において認められた違いは、主にセマグルチド群において非重篤で軽度な胃腸障害の有害事象が高頻度で報告されたことによるものであった。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験において、セマグルチド群で報告された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。3 つの第 3 相試験において、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及びの単位時間あたりの重篤な有害事象発現件数は、プラセボ群（6.4～9.2%、4.9～10.0 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（7.7%、10.0 件/100 人・年）、セマグルチド 1.7 mg 群（7.0%、7.3 件/100 人・年）、セマグルチド 2.4 mg 群（5.0～9.9%、4.4～13.3 件/100 人・年）で同様又は高かったが、器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象の報告について一貫した傾向は認められず、特定の事象が多く発現することはなかった。治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合はいずれの投与群でも低かったが、プラセボ群（1.0～3.5%）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（5.0%）、セマグルチド 1.7 mg 群（3.0%）及びセマグルチド 2.4 mg 群（2.5～7.0%）で高かった。この違いは主に胃腸障害の有害事象によるものであった。

試験を通して、有害事象の発現状況、ならびに事象の重篤性及び重症度の分布について、セマグルチドの用量の増加に伴う特定の傾向はみられなかった。4374 試験では、すべての有害事象の報告において用量反応性がみられた。4382 試験では、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群で同様であった。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験において、いずれの投与群でも最初の有害事象の発現は主に用量漸増期間である投与開始後の最初の 20 週間に報告された。しかしながら、最初の有害事象が発現するまでの期間は、プラセボ群よりもセマグルチド群で短かった。この傾向は胃腸障害の有害事象によるものであった。

表 2.5.5-2　有害事象の概要－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団（4382、4373 及び 4374 試験）

	Sema 1.7 mg N (%)	E	R	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
Trial 4382									
Number of subjects	100			199			101		
Patient years of exposure (PYE)	136.2			275.0			141.8		
Adverse Events	82 (82.0)	483	354.6	171 (85.9)	834	303.3	80 (79.2)	235	165.7
SAEs	7 (7.0)	10	7.3	10 (5.0)	12	4.4	7 (6.9)	7	4.9
Severity									
Severe	3 (3.0)	3	2.2	3 (1.5)	4	1.5	5 (5.0)	5	3.5
Moderate	14 (14.0)	63	46.3	25 (12.6)	42	15.3	11 (10.9)	13	9.2
Mild	79 (79.0)	417	306.1	168 (84.4)	788	286.5	76 (75.2)	217	153.0
Leading to Permanent treatment discontinuation	3 (3.0)	6	4.4	5 (2.5)	9	3.3	1 (1.0)	1	0.7

	Sema 2.4 mg N (%)	E	R	Placebo N (%)	E	R
Trial 4373						
Number of subjects	1306			655		
Patient years of exposure (PYE)	1706.1			829.6		
Adverse Events	1171 (89.7)	9658	566.1	566 (86.4)	3302	398.0
SAEs	128 (9.8)	164	9.6	42 (6.4)	53	6.4
Severity						
Severe	143 (10.9)	242	14.2	44 (6.7)	68	8.2
Moderate	723 (55.4)	2612	153.1	311 (47.5)	863	104.0
Mild	1079 (82.6)	6804	398.8	507 (77.4)	2371	285.8
Leading to Permanent treatment discontinuation	92 (7.0)	123	7.2	20 (3.1)	23	2.8

(continues)

	Sema 1.0 mg				Sema 2.4 mg				Placebo			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Trial 4374												
Number of subjects	402				403				402			
Patient years of exposure (PYE)	529.8				533.0				528.3			
Adverse Events	329	(81.8)	1859	350.9	353	(87.6)	2197	412.2	309	(76.9)	1388	262.7
SAEs	31	(7.7)	53	10.0	40	(9.9)	71	13.3	37	(9.2)	53	10.0
Severity												
Severe	22	(5.5)	43	8.1	27	(6.7)	51	9.6	28	(7.0)	39	7.4
Moderate	135	(33.6)	315	59.5	173	(42.9)	508	95.3	118	(29.4)	264	50.0
Mild	306	(76.1)	1501	283.3	328	(81.4)	1638	307.3	279	(69.4)	1085	205.4
Leading to Permanent treatment discontinuation	20	(5.0)	23	4.3	25	(6.2)	34	6.4	14	(3.5)	18	3.4

N: Number of subjects experiencing at least one event, %: Percentage of subjects experiencing at least one event, E: Number of events,
R: Event rate per 100 years. PYE: The duration of the on-treatment period in years.
On-treatment adverse events have onset date during on-treatment period. A time-point is considered as on-treatment if any dose of trial product has been administered within the prior 49 days.

GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで予測されるように、3 つの試験において最も高頻度で発現した有害事象は胃腸障害の有害事象であった。3 つの各試験において、胃腸障害の有害事象（特に「悪心」、「下痢」、「嘔吐」及び「便秘」）は、プラセボ群と比較してセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）でより多く報告された。

また、器官別大分類「神経系障害」に含まれる事象は、セマグルチド 1.7 mg 群、セマグルチド 1.0 mg 群及びプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でより多く報告された。これらの違いは、主に非重篤で、軽度又は中等度の「頭痛」及び「浮動性めまい」によるものであった。

投与群間で違いが認められた器官別大分類「胃腸障害」及び「神経系障害」に含まれる事象以外の事象については、3 つの第 3 相試験において「食欲減退」がいずれかの投与群の 5%以上の被験者に報告されており、本事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で高かった。また 4373 及び 4374 試験では、「疲労」がいずれかの投与群の 5%以上の被験者に報告されており、本事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群及びプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg でやや高かった。3 つの第 3 相試験において、「上咽頭炎」及び「胃腸炎」もいずれかの投与群の 5%以上の被験者に報告された。4382 試験では、「上咽頭炎」及び「胃腸炎」を発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してセマグルチド 1.7 mg 群及びセマグルチド 2.4 mg 群で高かったが、4373 及び 4374 試験では同様の傾向は認められなかった。

上記以外の比較的よく見られる有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で同様又は低かった。

2.5.5.3 死亡

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験における死亡は、治験責任医師が報告した転帰「死亡」の有害事象、及び死因にかかわらずすべての死亡に対して原因を心血管死（原因を特定できなかった死亡を含む）又は非心血管死に分類するために実施したイベント判定委員会による死亡の評価に基づいて評価した。評価には in-trial 観察期間を用いた。

4382 試験では死亡は報告されなかった。

4373 試験では、試験期間中に各投与群で 1 例の死亡例において計 4 件の転帰「死亡」の有害事象が報告された。セマグルチド 2.4 mg 群では 1 例 1 件の転帰「死亡」の有害事象〔「死亡」（基本語）〕が発現した。プラセボ群では 1 例 3 件の転帰「死亡」の有害事象〔「神経膠芽細胞腫」、「敗血症」及び「誤嚥性肺炎」（基本語）〕が発現した。イベント判定委員会により、セマグルチド 2.4 mg 群の死亡は心血管死、プラセボ群の死亡は悪性腫瘍による死亡（報告された「神経膠芽細胞腫」に関連する）と判定された。

4374 試験では、各投与群で 1 例の死亡例において計 5 件の転帰「死亡」の有害事象が報告された。セマグルチド 2.4 mg 群では 1 例 1 件の転帰「死亡」の有害事象〔「心筋梗塞」（基本語）〕、セマグルチド 1.0 mg 群では 1 例 1 件の転帰「死亡」の有害事象〔「心肺停止」（基本語）〕が発現した。プラセボ群では 1 例 3 件の転帰「死亡」の有害事象〔「肝細胞癌」、「肺塞栓症」及び「呼吸不全」（基本語）〕が発現した。イベント判定委員会により、セマグルチド 2.4 mg 群の死亡は心血管死、セマグルチド 1.0 mg の死亡は原因不明の死亡、プラセボ群の死亡は悪性腫瘍による死亡と判定された。

いずれの試験でも、すべての転帰「死亡」の有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。第 3 相試験では、日本人被験者において転帰「死亡」の有害事象は報告されなかった。

4373 及び 4374 試験を含む第 3 相試験併合データでは、6 例の死亡例において計 11 件の転帰「死亡」の有害事象が in-trial 観察期間内に発現した（セマグルチド 2.4 mg 併合群で 3 例 3 件、プラセボ併合群で 3 例 8 件）。第 3 相試験併合データにおいて、転帰「死亡」の有害事象を発現した被験者の割合は低く、プラセボ群とセマグルチド 2.4 mg 群で同様であった。転帰「死亡」の有害事象は、複数の器官別大分類及び基本語に分布していた。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.1.2 に示す。

2.5.5.4 その他の重篤な有害事象

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験において、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群（6.4～9.2%、4.9～10.0 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（7.7%、10.0 件/100 人・年）、セマグルチド 1.7 mg 群（7.0%、7.3 件/100 人・年）及びセマグルチド 2.4 mg 群（5.0～9.9%、4.4～13.3 件/100 人・年）で同様又は高かった。重篤の有害事象の大部分は中等度又は重度で、転帰は「回復」又は「軽快」であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。各試験において、器官別大分類別の重篤な有害事象の報告に関して一貫した傾向は認められず、特定の器官別大分類の事象が多く発現することはなかった。いずれの試験でも、報告された重篤な有害事象（基本語）は各投与群で 5 例以下であり、事象（基本語）の大部分は 1 件のみの報告であった。4382 及び 4374 試験において、重篤な有害事象の発現頻度が用量依存的に増加する傾向はみられなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.1.3 に示す。

2.5.5.5 治験薬投与の中止に至った有害事象

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験において、治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（1.0～3.5%）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（5.0%）、セマグルチド 1.7 mg 群（3.0%）及びセマグルチド 2.4 mg 群（2.5～7.0%）で高かった。この違いは主に胃腸障害の有害事象によるものであった。治験薬投与の中止に至った有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度の事象であり、転帰は「回復」又は「軽快」であった。いずれの試験においても、治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況、ならびに事象の重篤性及び重症度の分布について特定の傾向はみられなかった。

試験を通して、治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況について、セマグルチドの用量増加に伴う特定の傾向はみられなかった。4374 試験では、治験薬投与の中止に至った有害事象の報告において用量反応性がみられた。4382 試験では、治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 2.4 mg 群とセマグルチド 1.7 mg 群で同様であった。

4373 及び 4374 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群において治験薬投与の中止に至った有害事象は主に用量漸増期間に発現した。これは治験薬投与の中止の主な原因である胃

腸障害の有害事象の発現時期と同様であった。一方、4382 試験では、治験薬投与の中止に至った有害事象は少なかったことから、特定の傾向は認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.1.4 に示す。

2.5.5.6 推奨用法・用量に関する評価

GLP-1 受容体作動薬は、一部の胃腸障害の有害事象（「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」等）及びセマグルチドの作用機序に直接的又は間接的に関連する他の有害事象（「食欲減退」等）が用量依存的に増加することが知られている[132, 133]。

用量依存性は、4382 試験（1.7 及び 2.4 mg）及び 4374 試験（1.0 及び 2.4 mg）について、4382 試験、4374 試験又は国際共同第 3 相試験の併合データにおいて、プラセボに対してセマグルチド 2.4 mg に好ましくない投与群間の違いが認められた注目すべき安全性領域（胃腸障害、胆嚢関連障害、低血糖、網膜障害、リパーゼ及びアミラーゼ、ならびに脈拍数を含む）について評価した。また、4382、4373 及び 4374 試験に基づく胃腸障害の有害事象の曝露量-反応解析を実施し、用量依存性の評価を補足した。

試験を通して、胃腸障害の有害事象の発現状況について、セマグルチドの用量増加に伴う特定の傾向はみられなかった。4374 試験及び第 2 相用量設定試験（4153 試験）では、胃腸障害の有害事象（主に「悪心」、「下痢」、「嘔吐」、「便秘」及び「おくび」）に用量反応性がみられ、これは他の GLP-1 受容体作動薬で知られている所見と同様であったが、この傾向は 4382 試験では認められなかった。

曝露量-反応解析において、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴って増えたが、検討したセマグルチド 2.4 mg の週 1 回投与の曝露量の範囲ではプラトーに達し、ほぼ一定の割合であった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.1.5 に示す。

2.5.5.7 部分集団における安全性及び忍容性プロファイル

3 つの第 3 相試験では、セマグルチドの安全性を以下に基づいて定義した被験者のサブグループで評価した。

- 内因性民族的要因：性別、ベースラインの年齢、ベースラインの体重、ベースラインの BMI、ベースラインの腎機能、ベースラインの糖代謝、ベースラインの脂質異常症の有無及びベースラインの高血圧の有無
- 外因性要因：糖尿病に対する基礎治療薬
- 体重減少率（≥20%及び<20%）

サブグループ別の評価において、いずれのサブグループでも、新たな安全性の懸念やセマグルチドとプラセボとの比較における有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。すべての有害事象及び胃腸障害の有害事象は、女性被験者においてより多く報告されたが、投与群間の違いは女性と男性の間で同程度であった。

これらのデータに基づくと、検討したいずれのサブグループにおいても安全性の懸念による用量調節は必要ないと考えられる。

また、セマグルチド群において体重減少が 20%未満であった被験者と比較して、20%以上の体重減少が認められた被験者の安全性プロファイルに安全性上の懸念は認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5 に示す。

2.5.5.8 妊娠

セマグルチドが受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性について、ラット、ウサギ及びカニクイザルで検討した（非臨床試験の概括評価、Module 2.4）。生殖毒性試験では、セマグルチドの投与に関連する雄の受胎能への影響は認められなかったが、雌の受胎能及び胚・胎児発生に対する有害作用が認められた。ラットでは、胚・胎児発生への影響は GLP-1 受容体を介したメカニズムによるものであったが、このメカニズムには種差があることからヒトに当てはまる可能性は低いと考えられる。ラットの受胎能への影響、ウサギ及びサルで認められた妊娠損失及び胎児異常は、母動物での顕著な体重減少に関連する可能性が考えられる。ラット及びウサギではセマグルチドの胎盤移行が認められ、ラットでは乳汁に低濃度のセマグルチドが検出された。現在利用可能なデータに基づくと、ヒトとの関連性を否定することはできない。

セマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）による妊娠中の曝露について得られている臨床データからは、妊娠初期や胚・胎児発生に対する有害な影響は示唆されなかった。しかしながら、セマグルチドの使用は、妊婦又は授乳婦を対象に検討が行われておらず、妊娠中及び授乳中のセマグルチド投与の潜在的なリスクは不明である。

4382 試験では、妊娠は報告されなかった。4373 試験では 17 件の妊娠（セマグルチド 2.4 mg 群で 13 件、プラセボ群で 4 件）、及び 4374 試験ではプラセボ群で 1 件の妊娠が報告された。さらに、4373 試験では、父親を介する曝露が 1 件報告された。セマグルチド 2.4 mg 群では、4 件の妊娠が自然流産、1 件の妊娠が妊娠中絶となり、1 件の「異所性妊娠」及び 1 件の「つわり」の有害事象が報告された。

その他の完了した試験では、計 18 件の妊娠が報告された。これらの妊娠のうち、15 例のセマグルチドの投与に割り付けられた被験者であった。

すべての事例において、女性被験者は妊娠が確認されるまでの短い期間、治験薬に曝露され（又は全く曝露されず）、治験薬の投与が中止された。

現在得られている限られた臨床データからは、妊娠初期のセマグルチドの投与が胚・胎児発生、授受胎能又は授乳に影響を及ぼすことは示唆されていない。しかしながら、情報が限られているため、妊娠中及び授乳中の潜在的なリスクを除外することはできず、そのため潜在的なリスクは不明と考えられる。したがって、セマグルチド 2.4 mg は妊娠中又は授乳中に投与すべきではない。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5.6 に示す。

2.5.5.9 注目すべき安全性領域

2.5.5.9.1 胃腸障害

胃腸障害の有害事象は、GLP-1 受容体作動薬で最も高頻度で認められている有害反応であり、これらは薬剤の忍容性に一時的に影響を及ぼすことがよく知られている薬剤クラス共通の作用である[134, 135, 136, 137, 138, 139, 140]。胃腸障害の副作用のリスクを軽減し、忍容性プロファイルを改善するために、維持用量の 2.4 mg に到達するまで 4 週ごとに増量する用量漸増法を用いた。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験（4382、4373 及び 4374 試験）では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群（29.7～47.9%、30.3～89.1 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（57.5%、136.7 件/100 人・年）、セマグルチド 1.7 mg 群（64.0%、187.9 件/100 人・年）及びセマグルチド 2.4 mg 群（59.3～74.2%、124.7～252.6 件/100 人・年）で高かった。いずれの試験でも、すべてのセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）において高頻度で報告された胃腸障害の有害事象は、「悪心」、「下痢」、「嘔吐」及び「便秘」であった。胃腸障害の有害事象の大部分は、非重篤で、軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。4382 及び 4374 試験では、いずれの投与群でも重篤な胃腸障害の有害事象の発現件数は少なく（各投与群で 0～7 件）、投与群間で明らかな違いはみられなかった。4373 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群において計 18 例（1.4%）の被験者が重篤な胃腸障害の有害事象を発現したが、プラセボ群において重篤な胃腸障害の有害事象を発現した被験者はいなかった。3 つのいずれの第 3 相試験でも、治験薬投与の中止に至った胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群（0～1.0%）と比較してセマグルチド 1.0 mg 群（3.5%）、セマグルチド 1.7 mg 群（2.0%）及びセマグルチド 2.4 mg 群（2.0～4.5%）で高かった。

4374 試験では、胃腸障害の有害事象及び治験薬投与の中止に至った胃腸障害の有害事象において用量依存性がみられたが、4382 試験では同様の傾向はみられなかった。

予想されたとおり、胃腸障害の有害事象を発現している被験者の割合（prevalence）は、投与開始後の最初の 20 週間（用量漸増期間）で最も高く、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してセマグルチド投与群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で高かった。20 週以降は、いずれのセマグルチド群でも横ばいになり、プラセボ群とほぼ同程度の増加になった（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-4）。「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」の持続期間は短期間であったが、「便秘」の持続期間は長期間であった。

以上のことから、胃腸障害の有害事象について認められた発現傾向は 2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）を含む GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで予測されたものと同様であった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.2 に示す。

2.5.5.9.2　胆嚢関連障害

肥満（特に中心性肥満）[141, 142, 143]、女性[144]、及び急激かつ大幅な体重減少[143, 145, 146, 147]は、胆石（胆石症）発症の危険因子であることが知られている。胆石は、胆嚢炎や急性膵炎などの合併症を引き起こすことがある。また、胆石は一部の GLP-1 受容体作動薬との関連性が指摘されており[148]、胆石症は、副作用として 2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）の添付文書[134, 135]にも記載されている。

4382 及び 4374 試験では、いずれの投与群でも胆嚢関連障害の有害事象の発現件数は少なく（各投与群で 1～4 件）、胆嚢関連障害の発現状況、重症度、治験責任医師による治験薬との因果関係の評価、転帰又は治験薬の投与への対応について投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、胆嚢関連障害の有害事象の発現状況において用量反応性もみられなかった。4373 試験では、プラセボ群（1.2%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（2.6%）でより多くの被験者が胆嚢関連障害の有害事象を

発現した。セマグルチド 2.4 mg 群で発現した事象の約半数が重篤な有害事象であった。胆嚢関連障害の有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

3 つのいずれの試験においても、最も高頻度で報告された胆嚢関連障害の有害事象（基本語）は「胆石症」であった。4373 試験では、胆嚢関連障害の有害事象及び重篤な有害事象における投与群間の違いは、主に「胆石症」ならびに「胆嚢炎」及び「急性胆嚢炎」などの合併症によるものであり、これらの事象は投与期間を通して発現した。4382 及び 4374 試験では、「胆石症」を除き、胆嚢関連障害の有害事象（基本語別）はいずれかの投与群で 1 例 1 件の発現であった。

4373 試験において報告された結果は、他の GLP-1 受容体作動薬での報告と同様であった [148, 149]。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.3 に示す。

2.5.5.9.3 急性膵炎

すべてのインクレチン関連薬において、急性膵炎のリスクはクラスラベリングとして扱われている。しかしながら、GLP-1 受容体作動薬によって膵酵素が増加するが、大規模なメタアナリシスでは、GLP-1 受容体作動薬の投与によって急性膵炎のリスクが増加しないことが示唆されている [148, 150, 151]。

On-treatment 観察期間において、4382 試験では MedDRA 検索により膵炎は特定されなかったが、4373 試験（セマグルチド 2.4 mg 群で 2 件）及び 4374 試験（セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で各 1 件）では非常に少数の膵炎が報告された。MedDRA 検索により特定された 4 件のすべての事象が、イベント判定委員会により急性膵炎と確定された。

4382 試験では、イベント判定委員会に送付された急性膵炎の事象はなかったが、4373 及び 4374 試験では、in-trial 観察期間に発現し、イベント判定委員会により急性膵炎と確定された事象は非常に少なかった（各投与群において 0～5 件）。

いずれの試験においても、セマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）でリパーゼ及びアミラーゼの平均値が増加する傾向がみられた。セマグルチド群でのリパーゼ及びアミラーゼの増加は、投与期間の初期にみられ、その後の残りの投与期間ではわずかに減少又はわずかではあるがさらに増加する傾向がみられた。これは、他の GLP-1 受容体作動薬の投与での報告と同様であった。他の検討と一致して [152]、他の徴候や症状がない場合にはリパーゼ及びアミラーゼの増加から急性膵炎を予測することはできないと考えられた。

以上のことから、プラセボと比較してセマグルチドで急性膵炎のリスクが増加することは示されなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.4 に示す。

2.5.5.9.4 心血管障害

過体重又は肥満を有する人は、心血管系疾患のリスクが高く、心血管リスク因子の改善が進んだとしても、心血管イベントのリスクが非常に高い状態が続く [38]。心血管疾患は、過体重又は肥満を有する人の主な死因の 1 つである [38, 153]。

これまでに、2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬の 7 つの CVOT が完了しており、いずれの試験も心血管リスクの増加は示されず[154, 155, 156, 157]、NN9535-3744 試験（SUSTAIN 6）を含む複

数の試験で心血管ベネフィットが認められた[158, 159, 160]。NN9535-3744 試験のデータに基づくと、主要な心血管イベントの発現リスクが統計的に有意に 26%低下することが示された〔プラセボに対するハザード比は 0.74（95%信頼区間：0.58; 0.95）〕。

全体として、日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験に基づくと、セマグルチドによる心血管障害のリスク増加は認められなかった。3 つのいずれの試験においても、MedDRA 検索により特定された心血管障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数に投与群間で明らかな違いは認められなかった（セマグルチド 1.0 mg 群：8.7%及び 7.7 件/100 人・年、セマグルチド 1.7 mg 群 9.0%及び 7.0 件/100 人・年、セマグルチド 2.4 mg 群：8.0～12.4%及び 5.9～12.6 件/100 人・年、プラセボ群：6.9～11.5%及び 4.8～10.5 件/100 人・年）。また、重篤性、重症度、治験責任医師による治験薬との因果関係の評価、転帰及び治験薬の投与への対応について投与群間で明らかな違いはみられなかった。4382 及び 4374 試験では、心血管障害の有害事象の発現状況について用量反応性はみられなかった。

4382 試験において、セマグルチド 2.4 mg 群のみで 2 件の事象がイベント判定委員会により心血管障害と確定された。4373 及び 4374 試験では、イベント判定委員会により心血管障害と確定された有害事象を発現した被験者の割合は、投与群間で概ね同様であった（セマグルチド 1.0 mg 群で 1.5%、セマグルチド 2.4 mg 群で 0.5～1.5%、プラセボ群で 0.6～1.2%）。

GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスでは脈拍数が増加することが知られている[161]。日本人被験者が参加した第 3 相試験のいずれにおいても、セマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で脈拍数の増加が認められ、脈拍数の増加はプラセボ群と比較してセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で同様又は大きかった。脈拍数のベースラインから 68 週までの変化量の平均における投与群間の差の推定値（セマグルチド 2.4 mg 群 – プラセボ群）は、3 つの試験において 1.95～4.26 拍／分であった。4382 試験における脈拍数のベースラインから 68 週までの変化量の平均における投与群間の差の推定値（セマグルチド 1.7 mg 群 – プラセボ群）は 3.86 拍／分であり、4374 試験における脈拍数のベースラインから 68 週までの変化量の平均における投与群間の差の推定値（セマグルチド 2.4 mg 群 – セマグルチド 1.0 mg）は 0.71 拍／分であった。同様の結果が、2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）[106, 107, 160]及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）[155, 162]でも報告されている。

4382 試験では、心血管系における安全性の評価に含まれる心電図結果の一部として QTc 間隔の推定値を評価した。本試験において、QTcF 間隔に対するセマグルチドの影響はみられなかった。

現在得られている包括的な非臨床及び臨床のエビデンスに基づくと、セマグルチドが心血管イベントリスクを増加させることは示唆されておらず、このことは市販されている GLP-1 受容体作動薬から得られた広範なデータと同様であった[154, 155, 156, 157, 158, 159, 160]。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.5 に示す。

2.5.5.9.5　新生物

疫学的エビデンスから、肥満は様々な種類の悪性新生物の発症リスクが高いが示唆されている[38, 163, 164]。セマグルチド[134, 135]及び他の既承認の GLP-1 受容体作動薬[136, 137, 138, 139, 140]は、変異原性又は遺伝毒性はないと考えられている。インクレチン関連薬の投与と膵新生物との関連の可能性がこれまでに示されているが[165]、非臨床試験、臨床試験及び市販後のデータからは裏付けられていない[166, 167]。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、in-trial 観察期間に新生物（良性及び悪性）の有害事象を発現した被験者の割合は、投与群間で同程度であり（セマグルチド 1.0 mg 群で 7.2%、セマグルチド 1.7 mg 群で 8.0%、セマグルチド 2.4 mg 群で 5.0～7.1%、プラセボ群で 4.0～7.5%）、器官別大分類別の事象の発現においても投与群間で明らかな違いはみられなかった。4382 及び 4374 試験において、新生物の有害事象の発現状況に用量反応性はみられなかった。

3 つのいずれの試験においても、悪性新生物の有害事象を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった（セマグルチド 1.0 mg 群で 1.7%、セマグルチド 1.7 mg 群で 2.0%、セマグルチド 2.4 mg 群で 0～1.2%、プラセボ群で 1.0～2.0%）。いずれの試験及び投与群でも、特定の種類の悪性新生物が多く認められることはなかった。4373 及び 4374 試験のプラセボ群の各 1 件が、転帰「死亡」の有害事象を発現した（2.5.5.3 項）。悪性新生物のすべての有害事象及び重篤な有害事象において、用量反応はみられなかった。

3 つの第 3 相試験で、膵癌及び甲状腺髄様癌の報告はなかった。

3 つのいずれの第 3 相試験においても、カルシトニン値は安定しており、セマグルチド群及びプラセボ群で同程度であった。4374 試験では、50 ng/L 以上のカルシトニン値が 1 例の被験者でみられたが、ベースラインの来院時のみであった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.6 に示す。

2.5.5.9.6　肝障害

現在市販されている GLP-1 受容体作動薬のいずれにおいても、投与に関連した肝毒性は認められていない [136, 137, 140]。セマグルチドの非臨床データ、2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）の臨床データ、ならびに GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスに関する全般的な知見からも、肝毒性に関する懸念は認められていない。

現在のセマグルチドの肥満症の開発プログラムにおいても、肝毒性に関する懸念はみられなかった。日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験において、肝障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド群（1.0 mg 群で 2.5%及び 2.1 件/100 人・年、1.7 mg 群で 1.0%及び 0.7 件/100 人・年、2.4 mg 群で 2.0～2.5%及び 1.5～2.3 件/100 人・年）及びプラセボ群（3.1～5.0%及び 2.9～4.0 件/100 人・年）で同様であった。肝障害の有害事象の大部分が、非重篤で、軽度又は中等度であった。いずれの試験においても、器官別大分類及び基本語別の事象の発現状況について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。4382 及び 4374 試験において、肝障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数について、セマグルチドとの用量反応関係はみられなかった。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験において、Hy's law の定義〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は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 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍を超え、他の原因が認められない〕に合致する被験者は認められなかった。4382 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例が Hy's law の生化学的定義に合致したが、他の原因として胆嚢疾患が認められた。いずれの試験においても、ALT の平均値は、すべての投与群でベースラインから 68 週まで減少したが、いずれの試験でもセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）でより減少した。また、AST の平均値はセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で減少した

が、プラセボ群では減少又は一定であった。アルカリホスファターゼの平均値については、4382 及び 4373 試験ではセマグルチド群（1.7 及び 2.4 mg）で減少したが、4374 試験のセマグルチド群（1.0 及び 2.4 mg）、ならびにすべての試験のプラセボ群では変化はかった。総ビリルビンの平均値はいずれの試験及び投与群でも増加した。4373 及び 4374 試験で評価したγグルタミルトランスフェラーゼの平均値は、両試験のすべての投与群で減少した。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.7 に示す。

2.5.5.9.7　急性腎不全

GLP-1 受容体作動薬による胃腸障害の副作用（悪心、下痢及び嘔吐）は、脱水や稀な例では腎機能の悪化を引き起こす可能性があるが、セマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注の開発プログラム）又はセマグルチド経口投与（リベルサス錠の開発プログラム）において腎臓の安全性に関する懸念は認められなかった。

同様に、現在の肥満症に対するセマグルチドの開発プログラムにおいても、プラセボと比較してセマグルチドで急性腎不全のリスク増加は認められなかった。日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、急性腎不全の有害事象は少なく（各投与群で 0～5 件）、発現頻度及び単位時間あたりの発現件数において投与群間で明らかな違いは認められず、用量反応性も認められなかった。また、基本語別の事象の分布についても投与群間で明らかな違いは認められなかった。事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。治験責任医師による治験薬との因果関係の評価又は転帰について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。治験薬投与の中止に至った急性腎不全の有害事象は認められなかった。「嘔吐」又は「下痢」の有害事象と急性腎不全との間に明らかな関連性は認められなかった。

セマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）でこれまでに認められた所見と同様に、第 3 相試験において投与終了時の腎機能パラメータ〔推算糸球体濾過量（eGFR）及びクレアチニン〕のベースラインに対する比はセマグルチド群及びプラセボ群で同様であった。4374 試験では、腎パラメータである尿アルブミン／尿クレアチニン比（UACR）のセマグルチドによる改善が認められ、セマグルチド 2.4 mg 群では 24%、セマグルチド 1.0 mg 群では 13%減少し、プラセボ群では 17%増加した。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.8 に示す。

2.5.5.9.8　低血糖

GLP-1 受容体作動薬は、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進する。血中グルコース濃度が上昇していないと、GLP-1 受容体作動薬はインスリン分泌に対してほとんど又は全く活性を示さないため、低血糖のリスクは低いと考えられている[168]。2 型糖尿病を有する被験者では、低血糖の発現頻度及び単位時間あたりの発現件数は、併用する糖尿病治療薬（特にインスリン及びスルホニルウレア薬）により影響を受け、低血糖のリスクを増加させる可能性がある。2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）をスルホニルウレア薬又はインスリンと併用する場合、低血糖のリスクが増加した。

2 型糖尿病を有する被験者において、4382 試験ではいずれの投与群でも重大な低血糖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）はみられなかったが、4374 試験では重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数はプラセボ群（18 件）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（51 件）及びセマグルチド 1.0 mg 群（29 件）で多かった。2018 年米国糖尿病学会/2017 年 International Hypoglycaemia Study Group 分類に基づくと、4382 試験では重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者はいなかった。4374 試験では、重大な低血糖が 1 件報告された。この低血糖はセマグルチド 2.4 mg 群の被験者において用量漸増期間中に発現し、「慢性胆嚢炎」の重篤な有害事象のための入院に関連して発現した。臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は、プラセボ群（2.5%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（6.2%）及びセマグルチド 1.0 mg 群（6.7%）で高かった。低血糖を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群及びセマグルチド 1.0 mg 群の間で明らかな違いはみられなかった。

4374 試験の 2 型糖尿病を有する被験者において、セマグルチドとスルホニルウレア薬の併用投与時の低血糖への影響を評価した。レベル 2 とレベル 3 の低血糖の半数以上が、治験薬とスルホニルウレア薬との併用時に発現し、治験薬とスルホニルウレア薬の併用が低血糖のリスク増加に関連していると考えられた。さらに、2 型糖尿病を有する被験者における低血糖のリスクは、プラセボの投与を受けた被験者と比較してセマグルチドの投与を受けた被験者で HbA1c が明らかに改善したこととの関連性についても考慮する必要がある。これらの結果は、2 型糖尿病患者を対象としたセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）で認められた結果と同様であった。以上のことから、オゼンピック皮下注及びリベルサス錠と比較して、この対象集団でのセマグルチドの用量の 2.4 mg への増加は、低血糖の発現の増加を引き起こすものではないと考えられる。

4382 試験では、2 型糖尿病を有さない被験者において、MedDRA 検索により低血糖の有害事象は特定されなかった。4373 試験では、低血糖の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は低く、プラセボ群（0.8%及び 0.8 件/100 人・年）とセマグルチド 2.4 mg 群（0.6%及び 0.9 件/100 人・年）で同様であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象は認められず、重症度が重度の事象もなく、治験薬投与の中止に至った有害事象も認められなかった。これは、2 型糖尿病を有さない被験者ではセマグルチド 2.4 mg の投与において低血糖はリスクとはならないことを支持するものであり、このことはセマグルチドのグルコース濃度依存的な作用機序とも一致している。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.9 に示す。

2.5.5.9.9　網膜障害

2 型糖尿病の診断までに、患者の約 20%が糖尿病網膜症を有し、2 型糖尿病を発症後 10～20 年後には、患者の半数以上が糖尿病網膜症を発症する[169]。糖尿病網膜症はよく知られた糖尿病の細小血管合併症であり、コントロール不良な 2 型糖尿病に伴う慢性的な高血糖が一因となり引き起こされる。その他の要因としては、コントロール不良な高血圧及び脂質異常症がある。糖尿病網膜症の進行予防及び発症遅延のための良好な血糖コントロールの有益な効果は、1 型糖尿病及び 2 型糖尿病のいずれにおいても十分に確立されている[170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179]。しかしながら、血糖コントロールの急速な改善が、既存の糖尿病網膜症の初期の悪化と関連する可能性がある[170, 172, 173, 174, 180]。この逆転現象は

早期悪化（early worsening）と呼ばれ、インスリン治療ではよく知られており、インスリン製剤の添付文書にも記載されている。

2 型糖尿病患者を対象としたセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）の CVOT である NN9535-3744 試験（SUSTAIN 6）では、糖尿病網膜症に関連する合併症に関するイベント判定委員会により確定された複合エンドポイントが設定されており、プラセボ群と比較してセマグルチド皮下投与群でこれらの事象のリスクが高いことが示された〔セマグルチド皮下投与群で 50 例（3.0%）、プラセボ投与群で 29 例（1.8%）であり、最初の糖尿病網膜症に関連する合併症を発現するまでの時間についてのハザード比は 1.76（95%信頼区間：1.11; 2.78）〕。このリスクの増加は、主にベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴を有し、血糖コントロール不良で、インスリンによる治療を受けている患者において認められた。事後解析では、プラセボと比較してセマグルチド皮下投与によるリスクの増加の大部分は、セマグルチド皮下投与の投与開始後初期の 16 週間における急激かつ大幅な HbA1c の低下による可能性が示唆された[181]。このことから 4382 試験の 2 型糖尿病を有する被験者及び 4374 試験において、網膜障害を注目すべき安全性領域とし、コントロール不良で病態が不安定となる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者を本試験から除外するために除外基準を設定した。

網膜障害の有害事象を発現した被験者の割合は、4382 試験ではセマグルチド 1.7 mg 群（8.0%）及びプラセボ群（8.0%）と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群（14.3%）で高く、4374 試験ではプラセボ群（4.2%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（6.9%）及びセマグルチド 1.0 mg 群（6.2%）で高かった。いずれの投与群でも重篤な有害事象は報告されず、事象の大部分は軽度であった。4382 及び 4374 試験では、網膜障害の有害事象の報告について明らかな用量反応性はみられなかった。

大部分の網膜障害の事象が「糖尿病網膜症」（基本語）であり、4382 試験では「糖尿病網膜症」を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数に投与群間で明らかな違いはみられなかった（セマグルチド 2.4 mg 群で 6.1%及び 4.2 件/100 人・年、セマグルチド 1.7 mg 群で 4.0%及び 5.5 件/100 人・年、プラセボ群で 8.0%及び 5.6 件/100 人・年）。一方、4374 試験ではセマグルチド 1.0 mg 群（2.7%）及びプラセボ群（2.7%）と比較してセマグルチド 2.4 mg（4.0%）群でより多くの被験者が「糖尿病網膜症」を発現した。

事象の大部分が、4382 及び 4374 試験で予定されていた 2 回の眼の検査時（又は定期検査時）に特定され、眼に関連する症状の発現に基づくものではなかった。また事象の大部分では、事象に対する治療は必要ないと判断され、経過観察のみであった。4374 試験では、3 つのすべての投与群において、ベースライン時に糖尿病網膜症の既往歴を有していた被験者の割合は、事象を発現しなかった被験者と比較して事象を発現した被験者で高かったが、4382 試験では同様の傾向は認められなかった。

以上のことから、網膜障害について認められた傾向は、2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）から得られている現在の知見と同様であると考えられた。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.10 に示す。

2.5.5.9.10 免疫原性

タンパク製剤として、セマグルチドは局所又は全身の免疫原性に関連する有害事象、あるいは抗セマグルチド抗体の産生を引き起こす潜在的なリスクがある。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験のいずれにおいても、免疫原性に関連する有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で概ね同様又は低かった（アレルギー反応はセマグルチド 1.0 mg 群で 5.5%、セマグルチド 1.7 mg 群で 11.0%、セマグルチド 2.4 mg 群で 6.5～9.0%及びプラセボ群で 4.5～8.9%、注射部位反応はセマグルチド 1.0 mg 群で 1.5%、セマグルチド 1.7 mg 群で 0%、セマグルチド 2.4 mg 群で 2.0～5.0%及びプラセボ群で 0～6.7%）。

いずれの試験においても、ベースライン以降のいずれかの時点で抗セマグルチド抗体陽性であった被験者の割合は低かった（セマグルチド 1.0 mg 群で 1.0%、セマグルチド 1.7 mg 群で 1.0%、セマグルチド 2.4 mg 群で 2.9～3.0%）。抗体が陽性であった被験者の約半数では、反応は一過性であった。事後調査来院時において、抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者の割合は、セマグルチド 1.0 mg 群で 0.5%及びセマグルチド 2.4 mg 群で 1.5～2.1%であり、セマグルチド 1.7 mg 群では抗セマグルチド抗体が陽性であった被験者はいなかった。ベースライン以降のいずれかの時点で内因性 GLP-1 との交叉反応性を有する抗体は、4382 試験のセマグルチド 2.4 mg 群で 5 例（2.5%）、4373 試験でのセマグルチド 2.4 mg 群で 20 例（1.5%）、ならびに 4374 試験のセマグルチド 1.0 mg 群で 4 例（1.0%）及びセマグルチド 2.4 mg 群で 7 例（1.7%）に認められた。4382 試験のセマグルチド 1.7 mg 群では、ベースライン以降のいずれの時点においても、内因性 GLP-1 と交叉反応性を有する抗体が認められた被験者はいなかった。3 つの第 3 相試験において、セマグルチド又は内因性 GLP-1 に対して *in vitro* で中和作用を有する抗セマグルチド抗体が認められた被験者はいなかった。

以上のことから、データに基づくと免疫原性のリスク増加は示されず、2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）の開発プログラムで報告されたことと同様であると考えられた。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.11 に示す。

2.5.5.9.11 精神障害

過体重又は肥満被験者は、精神障害、特にうつ病や不安症などの気分関連障害の既往歴を有することがある。肥満と精神障害の何らかの因果関係については依然として明確になっていない[182, 183, 184]。肥満男性と比較して肥満女性はうつ病の発現率が高いことから、性別が重要な因子であることが考えられる [182, 183, 185]。2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）及びセマグルチド経口投与（リベルサス錠）の開発プログラムでは、セマグルチドとうつ病、自殺念慮又は自殺行為の事象との関連性は認められていない。

オゼンピック皮下注及びリベルサス錠から得られている結果と同様に、プラセボ群と比較してセマグルチド群で精神障害のリスクの増加はみられなかった。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験に基づくと、精神障害の有害事象の発現状況に明らかな一貫した傾向はみられなかった。4382 試験では、いずれの投与群でも報告された精神障害の有害事象の発現件数は少なかった（各投与群で 1～6 件）。4373 試験では、精神障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群（12.7%及び 13.6 件/100 人・年）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（9.5%及び 9.4 件/100 人・年）で低い傾向がみられたが、4374 試験では、精神障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はプラセボ群（3.7%及び 3.0 件

/100 人・年）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（6.0%及び 5.4 件/100 人・年）及びセマグルチド 1.0 mg 群（5.7%,及び 5.3 件/100 人・年）で高い傾向がみられた。4382 及び 4374 試験において、用量反応性はみられなかった。いずれの試験においても、基本語別の事象について投与群間で明らかな違いはみられなかった。4382 及び 4374 試験では、すべての精神障害の有害事象は非重篤であった。4373 試験では、計 4 件の重篤な有害事象（セマグルチド 2.4 mg 群で 3 件、プラセボ群で 1 件）が報告された。セマグルチド 2.4 mg 群の重篤な有害事象は、基本語「自殺念慮」、「急性ストレス反応」及び「不安」であり、プラセボ群の重篤な有害事象は、基本語「自殺企図」であった。4 件の重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係の評価は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の質問票による評価において、ベースライン後に自殺念慮が認められた被験者の割合は低く、投与群間で同様であった。4373 試験のセマグルチド 2.4 mg 群の 1 例に自殺行為がみられた。患者さんの健康に関する質問票-9（PHQ-9）の結果については、試験を通して一貫した傾向はみられなかった。4382 試験では、ベースライン後の PHQ-9 スコアが 10 点以上〔すなわち、10～14 点（中等度うつ症状）又は 15～19 点（中等度～重度うつ症状）〕であった被験者の割合は低く、投与群間で同様であった。治験期間中のいずれかの時点で PHQ-9 スコアが 20 点以上であった被験者はいなかった。4373 試験では、PHQ-9 スコアが 10 点以上〔すなわち、10～14 点、15～19 点又は 20 点以上（重度のうつ症状）〕であった被験者は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でわずかに少なかった。4374 試験では、PHQ-9 スコアが 15 点以上〔すなわち、15～19 点又は 20 点以上〕であった被験者は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で多くなる傾向が認められた。いずれの試験においても、無作為割り付け以降に、質問 9「死んだ方がましだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある」に「はい」と回答した被験者の割合に投与群間で明らかな違いは認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.12 に示す。

2.5.5.9.12 稀な事象

いずれの医薬品の臨床開発でも、発現頻度は少ないが薬物により発現する可能性のある事象が確実に評価され、治験薬との因果関係が判定されるように、稀な事象は注目すべき安全性領域として定義される[186]。

日本人被験者が参加した 3 つのいずれの第 3 相試験でも、MedDRA 検索により特定された稀な事象の発現件数は少なく（各投与群で 0～7 件）、事象は複数の器官別大分類に分布しており、特定の基本語が多く発現することはなく、安全性の懸念はみられなかった。事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係の評価は「なし」と判定された。重篤な有害事象は、4382 試験のセマグルチド 2.4 mg 群で 1 件（「メッケル憩室炎」）、及び 4373 試験のプラセボ群で 1 件（「好中球減少性敗血症」）の計 2 件が報告された。これらの事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係の評価は「なし」と判定された。

詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.13 に示す。

2.5.5.10 その他の安全性領域

2.5.5.10.1 臨床検査値の評価

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目（注目すべき安全性領域として評価した検査項目以外）の平均値は基準範囲内であり、安定した経時推移を示し、投与群間で同程度であった。

いずれの試験においても、試験期間中にクレアチンキナーゼ、カリウム及びナトリウムについて基準範囲外の値を示した被験者は少なく、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

4382 及び 4374 試験では、全体的に、血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目について、セマグルチドの用量増加に伴う用量反応性は認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.3 に示す。

2.5.5.10.2 身体所見

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、すべての来院時において身体所見の結果が「異常、臨床的に問題あり」であった被験者の割合は低く、-1 週から 68 週の「異常、臨床的に問題あり」への変化において投与群間で明らかな違いは認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.4.2 に示す。

2.5.5.10.3 投薬過誤、薬物乱用又は誤用及び過量投与

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、全体として、投薬過誤、薬物乱用又は誤用、あるいは過量投与の有害事象は稀であり、これらの事象を発現した被験者の割合は投与群間で同様であった。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」又は「軽快」であった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5.7 に示す。

2.5.5.10.4 治験薬による病原体感染の疑い

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、治験薬による病原体感染が疑われる有害事象は認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5.8 に示す。

2.5.5.10.5 離脱症状及び反跳現象

離脱症状は投薬の中止又は投与量の減量により起こりうる症状であり、反跳現象は投与中には認められなかった、あるいは制御されていた症状の出現又は再出現のことである。

4373、4374、4375 及び 4376 試験を含む第 3 相試験併合データに基づくと、「食欲亢進」及び「空腹」を除き、セマグルチドの投与中止による離脱症状はみられなかった。4376 試験では、セマグルチド 2.4 mg の投与を継続した被験者と比較して、セマグルチド 2.4 mg（導入期間）からプラセボ（無作為割り付け期間）へ切り替えた被験者で「食欲亢進」（セマグルチド 2.4 mg からプラセボへ切り替えた被験者で 1.9%、セマグルチドの投与を継続した被験者で 0.2%）及び「空腹」（セマグルチド 2.4 mg からプラセボへ切り替えた被験者で 0.7%、セマグルチドの投与を継続した被験者で 0.2%）を発現した被験者が多かった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5.9 に示す。

2.5.5.10.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セマグルチドの自動車運転及び機械操作に対する影響、及び精神機能の障害に対する影響は、特定された副作用に基づいて評価した。

日本人被験者が参加した 3 つの第 3 相試験では、「浮動性めまい」（基本語）の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群（1.0、1.7 及び 2.4 mg）で高かった。2 件の「浮動性めまい」（4382 試験のセマグルチド 1.7 mg 群及び 4373 試験のセマグルチド 2.4 mg 群で各 1 件）を除きすべての事象が非重篤であった。また、大部分の事象が軽度又は中等度であった。4373 試験のセマグルチド 2.4 mg 群で報告された 1 例 1 件の「浮動性めまい」の重篤な有害事象については、本被験者はよく見られる副作用として「浮動性めまい」を伴う利尿剤を併用しており、これがその他の原因の可能性があると考えられた。また 4382 試験のセマグルチド 1.7 mg 群で報告された 1 例 1 件の「浮動性めまい」の重篤な有害事象については、本被験者の労働環境が変化し、ストレスが偶発的に発現したことにより浮動性めまいが引き起こされた可能性が高いと考えられたことから、当該事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、他の原因を有していると考えられた。浮動性めまいが現れた場合には、自動車運転又は機械操作に十分注意する必要がある。

2 型糖尿病を有する過体重又は肥満被験者において、特にスルホニルウレア薬又はインスリンとの併用投与時には、低血糖が発現する可能性がある（2.5.5.9.8 項参照）。肥満症及び 2 型糖尿病を有する被験者に対しては、特にセマグルチド 2.4 mg とスルホニルウレア薬又はインスリンを併用する場合には、運転中及び機械操作中の低血糖を予防するために注意するよう指導する必要がある。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5.10 に示す。

2.5.5.10.7 テクニカルな苦情

4382 及び 4374 試験において、治験期間中にテクニカルな苦情に関連した有害事象は報告されなかった。

4373 試験では、5 件のテクニカルな苦情に関連した有害事象が報告された（セマグルチド 2.4 mg 群で 3 件、プラセボ群で 2 件）。報告された有害事象は非重篤で、軽度であり、転帰は「回復」であった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.5.11 に示す。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

世界における肥満者の割合は非常に高く、成人又は小児にかかわらず、かつ先進国及び開発途上国のいずれでも、驚異的な速さで増加し続けている。この 30 年間で、肥満者の割合は 70 カ国以上で倍増し、他の多くの国々でも増加がみられている。WHO の報告（2016 年）によると、世界全体で 19 億人の成人（18 歳以上）が過体重であり、そのうち 6 億 5000 万人以上が肥満者であった[187]。日本においても肥満者の割合は年々増加している。厚生労働省より発出された国民健康・栄養調査（2019 年）では、成人男性の 33.0%及び成人女性の 22.3%が肥満（BMI 25 kg/m^2 以上と定義）と報告されている [52]。現在、肥満は、世界中で最も重要な公衆衛生の課題の一つと考えられている [11,16,17,18,19,20]。

長年にわたり、肥満は食生活の改善や身体活動の増加により効果的に対処できる生活習慣の問題として考えられてきた。しかしながら、多くの科学的なエビデンスにより、肥満は、他の慢性疾患のように、多数の社会学的、心理学的及び生物学的な要因が複雑に関与している病態／症状であることが示されており、過剰な体重増加が促進され、最終的には健康障害につながる[188]。肥満の状態になると、強力な神経ホルモン因子が体重減少を起こさないよう効果的に作用するため、例外ではなく原則として体重のリバウンドが起こり、肥満が生涯にわたる問題に発展することが多い点は重要である [189]。

肥満は様々な健康障害を引き起こすことが知られている。最も懸念されることは、肥満が早期に死亡に至る主な要因となる心血管疾患や特定の種類のがんの発生リスクを高めることである [21,22]。さらに、肥満は、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸症、喘息・慢性閉塞性肺疾患、尿失禁、肝疾患（非アルコール性脂肪肝疾患又は NASH）及び多嚢胞性卵巣症候群等を含む重大な疾患の発症に関わる危険因子としてよく知られている [23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39]。また、肥満は、生活の質（QoL）に影響を及ぼすような、身体機能の制限や心理学的症状からも特徴づけられる[190,191]。このような重大な肥満に関連した問題を認識し、現在、多くの主要な国際団体／機関が肥満を疾患として定義している [51]。日本肥満学会もこのような国際団体／機関と同様の方針を取っている。これまでに、日本肥満学会は、医学的に適切な治療及び管理の重要性を含め肥満症に対する医学的認識を高めるために、数々の肥満・肥満症に関する宣言を発表している [55]。

WHO は、過体重を BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、肥満を 30 kg/m^2 以上と定義している [187]。一方、JASSO ガイドラインでは BMI 25 kg/m^2 以上を肥満と定義し、さらに、「肥満」と「肥満症」を区別し、「肥満症」を治療すべき疾患と定義している。JASSO ガイドラインにおける肥満症の診断基準は「BMI ≥25 kg/m^2 で、以下のいずれかの条件を満たす場合：1）肥満に起因ないし関連する健康障害を有するか、健康障害の合併が予測される場合で減量を要するもの、2）腹部 CT 検査によって VFA 100 cm^2 以上と確認された内臓脂肪型肥満（健康障害の合併の有無は問わない）」とされている [55]。

5～10%の体重減少により、肥満に関連する合併症（2 型糖尿病への進行を遅らせる等を含む）、身体症状及び QoL を改善することで、重要な健康上のベネフィットが得られるとの報告がある [61,62,63,64,65,66,67,68]。複数の研究から、2 型糖尿病の有無にかかわらず、肥満者の体重減少による心血管リスク及び死亡率に対する好ましい影響が示唆されている [38,69,70,71,72,73,74]。また、15%を超える体重減少

は、特に糖尿病罹病期間が短い場合に、2 型糖尿病の寛解、左室駆出率の保たれた心不全の改善及び心血管死亡率の低下につながる可能性も示唆されている [75,76,77,78]。

2.5.6.1.2 現行の治療

肥満治療は、食事及び運動療法を基本とした生活習慣への介入から開始されるが、食事及び運動療法のみでは肥満者における体重減少の達成と維持が困難な場合も多い [48,49,80,81,82,83,84,85,86,192]。減量中、食物及びエネルギー摂取の制限は、体重減少に適応しようとする生物学的反応によって相殺される [193,194,195]。体重減少後にみられるエネルギー消費量の減少及び食欲の増加は、様々なホルモンの変化と関連している [80]。これらの変化は、体重を元に戻そうとする生理学的変化をもたらすことがある。

国際的なガイドラインと同様に、JASSO ガイドラインでは、肥満症と診断されたのち、健康障害の改善のための食事・運動・行動療法から成る生活習慣の改善を試みることが推奨されている。生活習慣改善療法では改善効果がみられない場合に、薬物療法を考慮する対象となる。JASSO ガイドラインにおける薬物療法の適応基準は、「BMI が 25 kg/m^2 以上で内臓脂肪面積 100 cm^2 以上かつ 11 の特定された健康障害を 2 つ以上有する場合」又は「BMI が 35 kg/m^2 以上で 11 の特定された健康障害を 1 つ以上有する場合」とされている。なお、BMI の増加と関連する合併症の数及び死亡率の増加との関連がみられており、BMI が高い患者では薬物治療の介入の重要性がより高いと考えられる。

上述のように、JASSO ガイドラインでは生活習慣改善療法で改善効果がみられない場合に、薬物療法を考慮することを推奨しているにもかかわらず、現在日本で利用可能な肥満症治療薬はマジンドール [95] のみである。マジンドールは BMI 35 kg/m^2 以上に該当するような高度肥満症の患者のみが投与対象となり、かつ短期的な使用に限定されている（3 カ月を限度とする）。外科療法は一部の高度肥満症患者に有効な治療選択肢を提供するものであり、日本においても高度肥満症患者に適用されてきた。Bariatric Surgery 及び Metabolic Surgery の実施施設に対する施設基準や、外科治療にあたる医師の要件等の条件が Bariatric Surgery 及び Metabolic Surgery 導入の障壁になることもある。

肥満症は生涯にわたる問題に発展することも多いことから、日本において新たな治療選択肢を提供することは、臨床的に意味のある体重減少を達成かつ維持し、合併症を改善し、より健康的な生活習慣を促進するために、肥満症患者における生活習慣への介入に対する補助療法として有用であると考える。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 体重減少

1 つの東アジア試験（4382 試験）及び 2 つの国際共同試験（4373 及び 4374 試験）では、様々な肥満に関連する合併症を有する過体重又は肥満被験者において、68 週間のセマグルチド 2.4 mg の投与により、臨床的に意味のある体重減少（体重減少率の平均の推定値はそれぞれ 13.19%、14.85%及び 9.64%）が達成された（治療方針 estimand）。いずれの試験でも、体重減少に関してセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証され、仮想 estimand 及び感度分析からもこれを支持する結果が得られた。また、セマグルチド 2.4 mg に割り付けられた被験者の大部分（～90%）は臨床的に意味があるとされている 5%以上の体重減少を達成した。4373 及び 4374 試験では、JASSO ガイドラインに

基づく部分集団における有効性の結果は、全集団の結果と同様にセマグルチド 2.4 mg を支持するものであった。

体重減少は内因性民族的要因別の部分集団間で概ね同様に認められ、様々な背景の過体重又は肥満被験者におけるセマグルチド 2.4 mg の使用が支持された。

4373、4374 及び 4382 試験のいずれでも、68 週までの投与期間全体を通じて、セマグルチド 2.4 mg による体重減少が維持された。1 つの海外第 3 相試験（4376 試験）では、最初の 20 週間の導入期間にすべての被験者にセマグルチドを投与し、20 週時点で、被験者をセマグルチド 2.4 mg 継続投与群及びプラセボ投与への切り替え群に無作為に割り付け、残り 48 週間の投与を行った。その結果、セマグルチド 2.4 mg 継続投与群では体重の減少が継続してみられたが、プラセボ投与への切り替え群では、生活習慣への介入を継続して行ったにもかかわらず体重は徐々に再増加した。4376 試験（治療中止デザインを採用）の結果により、肥満の慢性化及び再発性が明らかとなり、セマグルチド 2.4 mg による長期治療の必要性が示された。

4382 試験の CT スキャンを実施したサブグループでは、セマグルチド 2.4 mg による臨床的に意味のある体重減少とともに、VFA の大幅な減少（40.05%、65.49 cm^2）が認められた。日本人において、VFA の大幅な減少は心血管系リスク因子（高血圧、脂質異常症及び耐糖能異常など）の低下と関連するとの報告がある点は重要である[196,197]。4373 試験の身体組成評価のためのサブグループにおいて、セマグルチド 2.4 mg による大きな体重減少は、除脂肪体重の減少より脂肪量の減少によるところが大きく、投与終了時における全般的な身体組成の改善が示された。体重減少の臨床的意義は、他の体重関連パラメータの改善によってさらに支持された。4382 試験では、ウエスト周囲長が 11.05 cm 減少し、BMI が 4.21 kg/m^2 減少した。

さらに、以下の項に記載するように、肥満症患者において、各試験で認められた体重減少により、肥満に関連する合併症（2 型糖尿病、高血圧及び脂質異常症を含む）の臨床的に意味のある改善が得られると考える。

2.5.6.2.2 合併症の改善：2 型糖尿病（糖代謝に対する効果）、高血圧（血圧に対する効果）、脂質異常症（脂質に対する効果）

3 つの第 3 相試験では、セマグルチド 2.4 mg の投与により、HbA1c の低下を指標とした糖代謝の改善がみられた。予想したとおり、2 型糖尿病を有する被験者を対象とした 4374 試験では、最も大きい HbA1c の低下（1.6%の低下、ベースラインの平均：8.1%）が認められた。4382 試験の 2 型糖尿病を有するサブグループでは、セマグルチド 2.4 mg 及びセマグルチド 1.7 mg のいずれでも、68 週における HbA1c の平均は 6.1%であり、糖尿病治療ガイドの「血糖正常化を目指す際の目標値」（6.0%未満）に近い値となっていた。4374 試験（2 型糖尿病を有する被験者）における血糖コントロールの大きな改善は、プラセボと比較して、経口糖尿病薬の減量がみられた被験者数が多いことにも反映されている。さらに、オゼンピック皮下注及びリベルサス錠で得られている結果と同様に、HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合が高かったにもかかわらず、重大な又は臨床的に問題となる低血糖のリスクは全般的に低く、低血糖の発現は主にスルホニルウレア薬との併用と関連していた。

また、2 型糖尿病を有さない被験者においても糖代謝の改善が確認されており、ベースラインで pre-diabetes に分類されていた被験者のうち 68 週に正常血糖まで改善した被験者の割合は、プラセボと比

較してセマグルチド 2.4 mg で高かった。肥満は、2 型糖尿病発症の主なリスク因子の一つであり、糖代謝の改善ならびに 2 型糖尿病の発症の予防又は遅延につながる可能性を提供できることは、個々の患者の健康や社会心理に関する障壁を小さくするという観点でも、また社会に対する医療費を低下させるという観点でも、非常に重要と考えられる。

3 つの第 3 相試験では、体重減少は、各試験で多く認められた合併症である高血圧及び脂質異常症に対して有益な効果があることが示された。

概して、いずれの試験でも、68 週間にわたるセマグルチド 2.4 mg の投与により、プラセボと比較して血圧の改善とともに、降圧薬の使用量の減量がみられた。4382 試験（JASSO ガイドラインに基づく目標とする効能又は効果に合致した被験者を対象とした東アジア試験）では、3 つの第 3 相試験の中で最も大きな収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められた。本試験のセマグルチド 2.4 mg 群における血圧の低下量（推定値）は、収縮期血圧では 10.83 mmHg、拡張期血圧では 5.34 mmHg であった。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン[198]に記載されているように、降圧薬治療のメタ解析によると、収縮期血圧 10 mmHg 又は拡張期血圧 5 mmHg の低下により、主要な心血管イベント、脳卒中、冠動脈疾患、心不全及び死亡のリスクが減少することが示されている[199,200]。

3 つの第 3 相試験において、セマグルチド 2.4 mg の投与により、全般的な脂質プロファイルの改善がみられた。4382 試験では、総コレステロール、LDL コレステロール、VLDL コレステロール、FFA 及びトリグリセリドについては、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で低下がみられた。4373 及び 4374 試験では、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群でトリグリセリド及び FFA の低下、ならびに HDL コレステロールの増加がみられた。これに加え、4373 試験では、セマグルチド 2.4 mg 群において総コレステロールの改善（LDL 及び VLDL コレステロールの低下を含む）がみられた。4374 試験（2 型糖尿病を有する被験者）では、セマグルチド 2.4 mg 群で VLDL の低下がみられたが、総コレステロール及び LDL の低下はみられなかった。これらの脂質プロファイルの全般的な改善は、脂質低下薬を増量することなく達成された。なお、4382 試験における LDL コレステロール及びトリグリセリドの低下率（それぞれ、15%及び 21%の低下）は、日本で市販されている脂質低下薬〔シンバスタチン（10 mg/日）、イコサペント酸エチル（1800 mg/日）〕[201,202]の投与で認められた低下率と同様であった。

以上のことから、3 つの第 3 相試験のデータから、セマグルチド 2.4 mg の投与により、肥満に関連する合併症である 2 型糖尿病（糖代謝）、高血圧（血圧）及び脂質異常症（脂質プロファイル）の臨床的に意味のある改善が認められ、JASSO ガイドラインで提唱されているように、体重減少が複数の肥満に関連する合併症の改善につながることが示された。

2.5.6.2.3　その他のベネフィット

3 つの第 3 相試験では、血圧及び脂質プロファイルの改善に加えて、心血管リスク関連バイオマーカーである C 反応性タンパクにおいて、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で改善効果が認められた。これらの結果は、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者を対象に実施した NN9535-3744 試験[203]において認められた、心血管疾患リスクに対するセマグルチドの改善効果を裏付けるものであった。

腎症及びそれに関連する合併症は、2 型糖尿病を有する肥満者で発症頻度が高い。肥満症のためのセマグルチド開発プログラムでは、セマグルチド 2.4 mg は、腎機能障害患者においても有効であり、か

つ安全性及び忍容性に問題がないことが示された。2 型糖尿病を有する被験者では（4374 試験）、UACR（アルブミン尿症と糖尿病性腎症のマーカー）はセマグルチド 2.4 mg で 24%減少、プラセボで 17%増加し、セマグルチド 2.4 mg で臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果は、2 型糖尿病患者におけるセマグルチドの腎保護作用の可能性が示された、オゼンピック皮下注の開発プログラムの NN9535-3744 試験 [203] で得られた所見を支持するものであった。

セマグルチド 2.4 mg の投与により、ALT を指標とした肝機能の改善が認められた。また、NASH に対するセマグルチド開発プログラムに含まれる第 2 相試験（NN9931-4296 試験）において、セマグルチドの用量の増加に伴い、体重減少は大きくなり、肝線維化が悪化することなく NASH の消失を達成した被験者の割合が高くなることが示され、セマグルチドによる肝機能改善のベネフィットがさらに裏付けられた。これらの結果は、肝疾患の有無にかかわらず肥満症患者全般において、体重減少が肝機能に有益な効果を及ぼすことを支持するものである。

肥満は、健康状態、身体機能、精神衛生、心理社会的機能を損ない、日常活動が制限されることにもつながり、全般的な心身の健康状態に影響を及ぼす。肥満者は、肥満でない人と比較してすべての QoL 領域にわたってスコアが低いという報告がある[204,205]。4373、4374 及び 4382 試験では、2 つの質問票（SF-36 及び IWQOL-Lite-CT）の身体機能スコアの結果から、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で有益な治療効果が認められた（4382 試験は SF-36 のみ）。3 つの第 3 相試験のいずれでも、IWQOL-Lite-CT の Psychosocial domain score、Physical domain score 及び Total score について、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で有益な治療効果が認められた。これらの結果により、肥満症患者におけるセマグルチド 2.4 mg による健康関連 QoL の改善の可能性が示された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 全般的な安全性プロファイル及び忍容性

セマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性プロファイルは、2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）を含む既承認の GLP-1 受容体作動薬と概ね同様であり、予測されない所見は認められなかった。

予測されたように、最も高頻度でみられた有害事象は胃腸障害の有害事象（悪心、下痢、便秘及び嘔吐）であり、これらの事象がプラセボ群と比較してセマグルチド群で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者が多かった主な理由であった。4382 及び 4374 試験において、有害事象の発現状況及び重篤性及び重症度の分布についてセマグルチドの用量の増加に伴う特定の傾向は認められなかった。

サブグループ別の評価では、新たな安全性の懸念は認められず、セマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに明らかな違いも認められなかったことから、申請効能・効果内の患者集団に広く、全般的な安全性の結果を当てはめることは可能と考えられる。

2.5.6.3.2 胃腸障害

胃腸障害の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高く、これは GLP-1 受容体作動薬で予測される結果と同様なものであった。胃腸障害の有害事象は用量漸増に関連して投

与開始後の早期に発現し、事象の大部分が非重篤で、軽度又は中等度であり、事象の持続期間は短期間であった（ただし、便秘の持続期間は長期間になる可能性がある）。

推奨される用量漸増法に従った場合には、セマグルチド 2.4 mg の胃腸障害に関する忍容性は許容できるものであると考えられる。また、必要に応じて用量漸増を遅らせることも可能である。なお、胃腸障害の忍容性は、大部分の被験者において時間の経過とともに改善している。

2.5.6.3.3　その他の考慮すべきリスク

4373 試験において、プラセボ群と比較してセマグルチド群で胆石症がより多く報告される傾向がみられたが、4382 及び 4374 試験では同様の傾向はみられなかった。4373 試験で報告されたことと同様の結果が他の GLP-1 受容体作動薬でも報告されており、市販されている他の GLP-1 受容体作動薬と同様にセマグルチドについても胆石症に関して注意する必要がある。

急性膵炎の事象の発現件数は少なく、プラセボと比較してセマグルチドでリスクの増加は認められなかった。しかしながら、市販されている他の GLP-1 受容体作動薬と同様にセマグルチドについても膵炎に関して注意する必要がある。リパーゼ及びアミラーゼの増加がセマグルチド 2.4 mg で認められたが、これらの増加から急性膵炎を予測することはできず、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

げっ歯類で認められた C 細胞過形成を除き、非臨床試験において新生物のリスクの増加は認められなかった。臨床試験において、甲状腺髄様癌は報告されなかった。全体として、悪性新生物の発現件数は少なく、プラセボと比較して違いは認められなかった。

他の GLP-1 受容体作動薬で認められた所見と同様に、セマグルチド 2.4 mg でも脈拍数の増加が認められた。肥満症のための第 3 相試験ではより高い用量である 2.4 mg のセマグルチドを投与したが、脈拍数の増加の程度は、オゼンピック皮下注及びリベルサス錠で認められたものと同様であった。重要な点として、心血管障害の有害事象の報告に投与群間で違いは認められず、セマグルチドは心室細分極に影響を及ぼさないことがこれまでにも示されている〔QTc 評価試験、NN9535-3652 試験（Module 2.7.6.4）〕ことから、脈拍数の増加が臨床的な影響を及ぼすとしてもその影響は限定的であると考えられる。

4374 試験では、プラセボ群と比較してセマグルチド群において、重大な又は血糖値確定症候性低血糖の発現件数が多い傾向がみられたが、4382 試験では重大な又は血糖値確定症候性低血糖の報告はなかった。また 2 型糖尿病を有さない被験者においては、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で低血糖のリスクの増加は認められなかった。2 型糖尿病に対するセマグルチド皮下投与（オゼンピック皮下注）では、スルホニルウレア薬との併用時に低血糖のリスクの増加が認められた。4374 試験でも、セマグルチドとスルホニルウレア薬を併用投与した場合に、低血糖の発現頻度が高かった。市販されている他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、セマグルチドについてもスルホニルウレア薬との併用時には低血糖に関するリスクについて注意する必要である。

オゼンピック皮下注におけるこれまでの知見と同様に、セマグルチドにおいてより多くの糖尿病網膜症の事象が認められた。糖尿病網膜症の報告については、明らかな用量反応性は認められなかった。

過体重又は肥満患者は、精神障害、特にうつ病や不安症などの気分関連障害の既往歴を有することがあるが、この因果関係については依然として明確になっていない[182, 183, 184]。プラセボと比較して、セマグルチド 2.4 mg で精神障害のリスク増加のエビデンスは認められず、2 つのメンタルヘルスの質問票の結果からも支持されるように、これらの精神障害の事象の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で少なかった。

2.5.6.4 ベネフィットリスク評価

上述のベネフィット（2.5.6.2 項）、許容可能で十分に特徴づけられたリスク（2.5.6.3 項）、ならびに肥満症に関する問題の深刻化及び現在のアンメットメディカルニーズ（2.5.6.1 項）に基づき、肥満症患者におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与のベネフィットとリスクのバランスは好ましいものであると考える。

肥満症のためのセマグルチドの臨床開発プログラムにおいて、セマグルチド 2.4 mg の投与による、臨床的に意味のある体重減少及び肥満に関連する合併症〔2 型糖尿病（糖代謝）、高血圧（血圧）、脂質異常症（脂質プロファイル）〕の改善が示された。また、安全性及び忍容性プロファイルは、既承認の GLP-1 受容体作動薬と同様であった。

セマグルチド 2.4 mg の週 1 回投与は、アンメットメディカルニーズを満たし、以下の患者集団において有効であり、かつ許容できる安全性プロファイルを有する治療を提供する。

肥満症（ただし、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、以下に該当する場合に限る）

- BMI が 27 kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- BMI が 35 kg/m^2 以上であり、1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する

参考文献

1 Lau J, Bloch P, Schaffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-80. PMID: 26308095. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.

2 Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20. PMID: 9449682. DOI: 10.1172/JCI990.

3 van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014;38(6):784-93. PMID: 23999198. DOI: 10.1038/ijo.2013.162.

4 Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1242-51. PMID: 28266779. DOI: 10.1111/dom.12932.

5 Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. J Clin Invest. 2014;124(6):2456-63. PMID: 24762441. DOI: 10.1172/JCI72434.

6 Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest. 2014;124(10):4473-88. PMID: 25202980. DOI: 10.1172/JCI75276.

7 Alvarez E, Martinez MD, Roncero I, Chowen JA, Garcia-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J Neurochem. 2005;92(4):798-806. PMID: 15686481. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x.

8 Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology. 2014;155(4):1280-90. PMID: 24467746. DOI: 10.1210/en.2013-1934.

9 Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol. 2009;297(1-2):127-36. PMID: 18786605. DOI: 10.1016/j.mce.2008.08.012.

10 Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev. 1999;20(6):876-913. PMID: 10605628. DOI: 10.1210/edrv.20.6.0385.

11 Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008;32(9):1431-7. PMID: 18607383. DOI: 10.1038/ijo.2008.102.

12 Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014;311(8):806-14. PMID: 24570244. DOI: 10.1001/jama.2014.732.

13 Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults: United States, 2011-2012**.** U.S.Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. 2013.

14 World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity. [cited 2020 05 August].

15 Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health. 2008;8:200. PMID: 18533989. DOI: 10.1186/1471-2458-8-200.

16 NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377-96. PMID: 27115820. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.

17 Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. Popul Health Metr. 2012;10(1):22. PMID: 23167948. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22.

18 Finkelstein EA, DiBonaventura M, Burgess SM, Hale BC. The costs of obesity in the workplace. J Occup Environ Med. 2010;52(10):971-6. PMID: 20881629. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f274d2.

19 Van Nuys K, Globe D, Ng-Mak D, Cheung H, Sullivan J, Goldman D. The association between employee obesity and employer costs: evidence from a panel of U.S. employers. Am J Health Promot. 2014;28(5):277-85. PMID: 24779722. DOI: 10.4278/ajhp.120905-QUAN-428.

20 Wang YC, Pamplin J, Long MW, Ward ZJ, Gortmaker SL, Andreyeva T. Severe Obesity In Adults Cost State Medicaid Programs Nearly $8 Billion In 2013. Health Aff (Millwood). 2015;34(11):1923-31. PMID: 26526251. DOI: 10.1377/hlthaff.2015.0633.

21 Saab J, Salvatore SP. Evaluating the cause of death in obese individuals: a ten-year medical autopsy study. J Obes. 2015;2015:695374. PMID: 25653872. DOI: 10.1155/2015/695374.
22 Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. Ann Intern Med. 2020. PMID: 32783686. DOI: 10.7326/M20-3742.
23 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology. 2012;142(4):711-25 e6. PMID: 22326434. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003.
24 Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009;9:88. PMID: 19320986. DOI: 10.1186/1471-2458-9-88.
25 Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. New Engl J Med. 2008;359(20):2105-20. PMID: 19005195. DOI: 10.1056/NEJMoa0801891.
26 Masters RK, Reither EN, Powers DA, Yang YC, Burger AE, Link BG. The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates. Am J Public Health. 2013;103(10):1895-901. PMID: 23948004. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301379.
27 Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(1):36-46. PMID: 25467404. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4.
28 World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organisation Geneva, Switzerland. 2000.
29 Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial Infarction and Ischemic Heart Disease in Overweight and Obesity With and Without Metabolic Syndrome. JAMA internal medicine. 2013;174(1):15-22.
30 Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1654-63.
31 Khaodhiar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. Curr Diab Rep. 2009;9(5):348-54. PMID: 19793504. DOI: 10.1007/s11892-009-0055-0.
32 Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. Sleep. 2012;35(4):461-7.
33 Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-96. PMID: 19299006. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
34 Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999;282(16):1523-9. PMID: 10546691. DOI: 10.1001/jama.282.16.1523.
35 Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biltoft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2006;130(7):2023-30. PMID: 16762625. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.019.
36 Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(1):24-33. PMID: 19751691. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
37 Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of urinary incontinence: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BJOG. 2019;126(12):1424-33. PMID: 31376211. DOI: 10.1111/1471-0528.15897.
38 Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. New Engl J Med. 2017;377(1):13-27. PMID: 28604169. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
39 Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86. PMID: 27423262. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
40 Curtin KM, Pawloski LR, Mitchell P, Dunbar J. COVID-19 and Morbid Obesity: Associations and Consequences for Policy and Practice. World Med Health Policy. 2020. PMID: 32837780. DOI: 10.1002/wmh3.361.

[41] Zhou Y, Chi JW, Lv WS, Wang YG. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). Diabetes-Metab Res. 2020. DOI: 10.1002/dmrr.3377.
[42] Myers A, Rosen JC. Obesity stigmatization and coping: relation to mental health symptoms, body image, and self-esteem. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23(3):221-30. PMID: 10193866.
[43] Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. J Gen Intern Med. 2000;15(11):789-96. PMID: 11119171. DOI: jgi90906 [pii].
[44] Council of the Obesity S. Obesity as a disease: the Obesity Society Council resolution. Obesity (Silver Spring). 2008;16(6):1151. PMID: 18516043. DOI: 10.1038/oby.2008.246.
[45] Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017;18(7):715-23. PMID: 28489290. DOI: 10.1111/obr.12551.
[46] American Medical Association (AMA). Council on Science and Public Health Report 3-A-13 2013.
[47] Canadian Medical Association. The Canadian Medical Association recognizes obesity as a chronic medical disease 2015 [cited 2020 05 August].
[48] Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. Endocr Pract. 2012;18(5):642-8. PMID: 23047927. DOI: 10.4158/EP12160.PS.
[49] The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, The Obesity Society, The American Society of Bariatric Physicians and the American Association of Clinical Endocrinologists. Obesity is a Disease: Leading Obesity Groups Agree (Joint Press Release). 19 June 2013.
[50] Frühbeck G, Sbraccia P, Nisoli E, Woodward E, Yumuk V, Farpour-Lambert NJ, et al. 2015 Milan Declaration: A Call to Action on Obesity - an EASO Position Statement on the Occasion of the 2015 EXPO. Obes Facts. 2016;9(4):296-8. PMID: 27577870. DOI: 10.1159/000448234.
[51] Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. Obesity (Silver Spring). 2019;27(1):7-9. PMID: 30569641. DOI: 10.1002/oby.22378.
[52] 厚生労働省健康局. 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. 2020 年 10 月. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf
[53] Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Shimazu T, Tsuji I. The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs. Preventive medicine. 2007;44(4):349-55.
[54] Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Hozawa A, et al. Impact of obesity, overweight and underweight on life expectancy and lifetime medical expenditures: the Ohsaki Cohort Study. BMJ open. 2012;2(3).
[55] 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン. ライフサイエンス出版. 2016 年 4 月
[56] 日本肥満学会. 神戸宣言 2006.
[57] 日本肥満学会. 淡路宣言 2011.
[58] 日本肥満学会. 名古屋宣言 2015.
[59] 日本肥満学会. 神戸宣言 2018.
[60] The Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. New Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. Circ J. 2002;66(11):987-92.
[61] Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes The Sleep AHEAD Study. Arch Intern Med. 2009;169(17):1619-26. PMID: WOS:000270247400013. DOI: DOI 10.1001/archinternmed.2009.266.
[62] Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1992;116(7):535-9. PMID: 1543306. DOI: 10.7326/0003-4819-116-7-535.
[63] Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, et al. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. Hypertension. 2010;55(4):855-61. PMID: 20212267. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147850.
[64] Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1992;56(2):320-8. PMID: 1386186. DOI: 10.1093/ajcn/56.2.320.
[65] Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. Obes Res. 2001;9 Suppl 4:326S-34S. PMID: 11707561. DOI: 10.1038/oby.2001.138.

66 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. Endocr Pract. 2013;19(3):536-57. PMID: 23816937. DOI: 10.4158/EP13176.CS.

67 Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. Obes Res. 2000;8(3):270-8. PMID: 10832771. DOI: 10.1038/oby.2000.32.

68 Deitel M, Stone E, Kassam HA, Wilk EJ, Sutherland DJ. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. J Am Coll Nutr. 1988;7(2):147-53. PMID: 3361039. DOI: 10.1080/07315724.1988.10720232.

69 Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013;273(3):219-34. PMID: 23163728. DOI: 10.1111/joim.12012.

70 Look Ahead Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(11):913-21. PMID: 27595918. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.

71 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New Engl J Med. 2001;344(18):1343-50. PMID: 11333990. DOI: 10.1056/NEJM200105033441801.

72 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New Engl J Med. 2002;346(6):393-403. PMID: 11832527. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.

73 Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008;371(9626):1783-9. PMID: 18502303. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.

74 Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374(9702):1677-86.

75 Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391:541-51.

76 Benraoune F and Litwin SE. Reductions in Cardiovascular Risk After Bariatric Surgery. Curr Opin Cardiol 2011;26:555-61.

77 Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. Circulation 2017;135:1577-85.

78 Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. N Engl J Med. 2020;383(16):1535-43.

79 Saiki A, Yamaguchi T, Tanaka S, Sasaki A, Naitoh,T, Seto Y, et al. Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. Ann Gastroenterol Surg. 2019;3:638–647.

80 Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Fruhbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes Facts. 2015;8(3):166-74. PMID: 25968960. DOI: 10.1159/000430801.

81 Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM, et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obes Facts. 2013;6(2):117-20. PMID: 23548858. DOI: 10.1159/000350627.

82 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):342-62. PMID: 25590212. DOI: 10.1210/jc.2014-3415.

83 Ferguson C, David S, Divine L, Kahan S, Gallagher C, Gooding M, et al. Obesity Drug Outcome Measures. A Consensus Report of Considerations Regarding Pharmacologic Intervention. 2012.

84 Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. New Engl J Med. 2011;365(17):1597-604. PMID: 22029981. DOI: 10.1056/NEJMoa1105816.

85 Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. Obes Rev. 2010;11(7):531-47. PMID: 19761507. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
86 Pasman WJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. Predictors of weight maintenance. Obes Res. 1999;7(1):43-50. PMID: 10023729. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00389.x.
87 Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. Med Clin North Am. 2018;102(1):183-97. PMID: 29156185. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
88 Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. Physiol Behav. 2013;120:106-13. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.07.009.
89 Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, Grant E, Lee JE, Gu D, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. BMJ. 2013;347:f5446.
90 Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016;353:i2156.
91 Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. N Engl J Med. 2011;364(8):719-29.
92 Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med. 2006;355(8):763-78.
93 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289(1):76-9.
94 Sasazuki S, Inoue M, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. J Epidemiol. 2011;21(6):417-30.
95 サノレックス錠 0.5mg（マジンドール錠）添付文書. 2019 年 7 月改訂（第 14 版）富士フイルム富山化学株式会社
96 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6. 1 May 1996.
97 Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry: Developing products for weight management. Draft guidance. Feb 2007.
98 European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management (EMA/CHMP/311805/2014). 23 Jun 2016.
99 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）.
100 International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1) step 4. 11 Aug 1998
101 Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(1):38-48. PMID: 10702749. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801083.
102 Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. Eur J Clin Nutr. 2015;69(12):1313-7. PMID: 25852028. DOI: 10.1038/ejcn.2015.57.
103 Kit BK, Ogden CL, Flegal KM. Prescription Medication Use Among Normal Weight, Overweight, and Obese Adults, United States, 2005-2008. Ann Epidemiol. 2012;22(2):112-9. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.10.010.
104 Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. Dig Dis Sci. 2001;46(10):2256-62. PMID: 11680606. DOI: 10.1023/a:1011935603893.
105 Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. J Gastroenterol. 1998;33(6):785-91. PMID: 9853549. DOI: 10.1007/s005350050177.
106 Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbol JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251-60. PMID: 28110911. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.

[107] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2291-301. PMID: 29688502. DOI: 10.1210/jc.2018-00070.

[108] Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbol JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341-54. PMID: 28385659. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.

[109] Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018;41(2):258-66. PMID: 29246950. DOI: 10.2337/dc17-0417.

[110] Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-66. PMID: 28344112. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.

[111] Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Ludemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-86. PMID: 29397376. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.

[112] Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(11):834-44. PMID: 31540867. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0.

[113] Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):356-67. PMID: 30833170. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X.

[114] Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab. 2020;46(2):100-9. PMID: 31539622. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117.

[115] ICH Harmonised Tripartite Guideline E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 5 Feb 1998.

[116] ICH of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Guideline on statistical principals for clinical trials: Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials. ICH E9(R1). Final version (20 November 2019). 2019.

[117] Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study G. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. Diabet Med. 2005;22(5):612-8. PMID: 15842517. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01474.x.

[118] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(7):687-99. PMID: 26284720. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.

[119] Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):4022-9. PMID: 24144653. DOI: 10.2337/dc13-0234.

[120] Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9741):595-605. PMID: 20673995. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.

[121] Rössner S, Sjöstrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res. 2000;8(1):49-61. PMID: 10678259. DOI: 10.1038/oby.2000.8.

[122] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22. PMID: 26132939. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

123 Assali AR, Ganor A, Beigel Y, Shafer Z, Hershcovici T, Fainaru M. Insulin resistance in obesity: body-weight or energy balance? J Endocrinol. 2001;171(2):293-8. PMID: 11691649. DOI: 10.1677/joe.0.1710293.
124 Toledo FG, Menshikova EV, Azuma K, Radikova Z, Kelley CA, Ritov VB, et al. Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content. Diabetes. 2008;57(4):987-94. PMID: 18252894. DOI: 10.2337/db07-1429.
125 Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. Obes Res. 2004;12(5):789-98. PMID: 15166299. DOI: 10.1038/oby.2004.95.
126 Janssen I, Hudson R, Fortier A, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. Diabetes Care. 2002;25(3):431-8. DOI: DOI 10.2337/diacare.25.3.431.
127 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2020-2021. 文光堂. 2020
128 Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. Clin Obes. 2016;6(4):233-42. PMID: 27198973. DOI: 10.1111/cob.12146.
129 Doll HA, Petersen SE, Stewart-Brown SL. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. Obes Res. 2000;8(2):160-70. PMID: 10757202. DOI: 10.1038/oby.2000.17.
130 Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. Obes Rev. 2001;2(3):173-82. PMID: 12120102.
131 Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. Clin Obes. 2017;7(5):273-89. PMID: 28695722. DOI: 10.1111/cob.12203.
132 Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. Diabetes Obes Metab. 2016;18(5):491-9. PMID: 26833744. DOI: 10.1111/dom.12639
133 Petri KCC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Exposure-response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018;20(9):2238-45. PMID: 29748996. DOI: 10.1111/dom.13358.
134 オゼンピック皮下注 SD 添付文書. 2021 年 6 月改訂（第 3 版）ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
135 リベルサス錠 添付文書. 2020 年 6 月作成（第 1 版）ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
136 ビクトーザ皮下注 添付文書. 2019 年 5 月改訂（第 1 版）ノボ ノルディスクファーマ株式会社.
137 トルリシティ皮下 注添付文書. 2021 年 1 月改訂（第 2 版）日本イーライリリー株式会社.
138 バイエッタ皮下注 添付文書. 2020 年 10 月作成（第 1 版）アストラゼネカ株式会社.
139 ビデュリオン皮下 注添付文書. 2020 年 10 月改訂（第 1 版）アストラゼネカ株式会社.
140 リキスミア皮下注 添付文書. 2016 年 12 月改訂（第 4 版）サノフィ株式会社.
141 Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. Am J Surg. 1985;149(4):551-7. PMID: 3985293. DOI: 10.1016/s0002-9610(85)80055-6.
142 Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr. 2004;80(1):38-44. PMID: 15213025. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.38.
143 Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(12):1347-52. PMID: 11192327. DOI: 10.1097/00042737-200012120-00015.
144 Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Curr Gastroenterol Rep. 2005;7(2):132-40.
145 Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duartez P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. Surg Endosc. 2009;23(7):1640-4. PMID: 19057954. DOI: 10.1007/s00464-008-0204-6.
146 Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. Am J Gastroenterol. 2003;98(5):1032-41. PMID: 12809825. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07429.x.
147 Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. Ann Intern Med. 1993;119(10):1029-35. PMID: 8214980. DOI: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00010.

148 Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1233-41. PMID: 28244632. DOI: 10.1111/dom.12926.

149 Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-81. PMID: 27478902. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531.

150 Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsboll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):906-8. PMID: 28105738. DOI: 10.1111/dom.12885.

151 Liu Y, Tian Q, Yang J, Wang H, Hong T. No pancreatic safety concern following glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies: A pooled analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(8):e3061. PMID: 30109766. DOI: 10.1002/dmrr.3061.

152 Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Orsted DD, Nauck MA, Committee LS, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. Diabetes Care. 2017;40(7):966-72. PMID: 28476871. DOI: 10.2337/dc16-2747.

153 Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):944-53. PMID: 30389323. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.

154 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. PMID: 26630143. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.

155 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2019;381(9):841-51. PMID: 31185157. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.

156 Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:38. PMID: 26912057. DOI: 10.1186/s12933-016-0355-z.

157 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2017;377(13):1228-39. PMID: 28910237. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

158 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2016;375(4):311-22. PMID: 27295427. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

159 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10157):1519-29. PMID: 30291013. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

160 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. PMID: 27633186. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

161 Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110(1):26-37. PMID: 26358202. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015.

162 Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(9):1724-32. PMID: 31186300. DOI: 10.2337/dc19-0749.

163 Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2017;356:j477. PMID: 28246088. DOI: 10.1136/bmj.j477.

164 Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. New Engl J Med. 2016;375(8):794-8. PMID: 27557308. DOI: 10.1056/NEJMsr1606602.

165 Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia

and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes. 2013;62(7):2595-604. PMID: 23524641. DOI: 10.2337/db12-1686.

166 Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. New Engl J Med. 2014;370(9):794-7. PMID: 24571751. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.

167 Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22(4):699-704. PMID: 31750601. DOI: 10.1111/dom.13924.

168 Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S279-84. PMID: 21525469. DOI: 10.2337/dc11-s231.

169 Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(3):412-8. PMID: 28223445. DOI: 10.2337/dc16-2641.

170 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-17. PMID: 7587918. DOI: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.

171 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Eye Study G, the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Study G. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. Diabetes Care. 2016;39(7):1089-100. PMID: 27289122. DOI: 10.2337/dc16-0024.

172 Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med. 1993;329(14):977-86. PMID: 8366922. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.

173 Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6471):811-5. PMID: 3919804. DOI: 10.1136/bmj.290.6471.811.

174 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-86. PMID: 9682700. DOI: 10.1001/archopht.116.7.874.

175 Kroc Collaborative Study G. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. New Engl J Med. 1984;311(6):365-72. PMID: 6377076. DOI: 10.1056/NEJM198408093110604.

176 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet. 1983;1(8318):200-4. PMID: 6130243. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92585-0.

177 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. Diabetes. 1985;34 Suppl 3:74-9. PMID: 4018423. DOI: 10.2337/diab.34.3.s74.

178 Dahl-Jørgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1987;284:1-38. PMID: 3300128.

179 Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):431-7. PMID: 28365411. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.

180 Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):454-66. PMID: 30226298. DOI: 10.1111/dom.13538.

181 Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simo R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):889-97. PMID: 29178519. DOI: 10.1111/dom.13172.

182 Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. J Postgrad Med. 2017;63(3):182-90. PMID: 28695871. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_712_16.

[183] Chauvet-Gelinier JC, Roussot A, Cottenet J, Brindisi MC, Petit JM, Bonin B, et al. Depression and obesity, data from a national administrative database study: Geographic evidence for an epidemiological overlap. PLoS One. 2019;14(1):e0210507. PMID: 30620759. DOI: 10.1371/journal.pone.0210507.

[184] Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):824-30. PMID: 16818872. DOI: 10.1001/archpsyc.63.7.824.

[185] Tronieri JS, Wurst CM, Pearl RL, Allison KC. Sex Differences in Obesity and Mental Health. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(6):29. PMID: 28439762. DOI: 10.1007/s11920-017-0784-8.

[186] Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. Pharmacoepidemiology: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.

[187] World Health Organization. Factsheet: Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. 2020.

[188] Gonzáles H. Managing Patients with Obesity: Springer International Publishing Switzerland. 2016.

[189] Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84. PMID: 29301630. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.

[190] Garner RE, Feeny DH, Thompson A, Bernier J, McFarland BH, Huguet N, et al. Bodyweight, gender, and quality of life: a population-based longitudinal study. Qual Life Res. 2012;21(5):813-25. PMID: 21842378. DOI: 10.1007/s11136-011-9989-1.

[191] Kearns B, Ara R, Young T, Relton C. Association between body mass index and health-related quality of life, and the impact of self-reported long-term conditions - cross-sectional study from the south Yorkshire cohort dataset. BMC Public Health. 2013;13:1009. PMID: 24156626. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1009.

[192] Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348:g2646. PMID: 25134100. DOI: 10.1136/bmj.g2646.

[193] Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. J Clin Invest. 2005;115(12):3579-86. PMID: 16322796. DOI: 10.1172/JCI25977.

[194] Hinkle W, Cordell M, Leibel R, Rosenbaum M, Hirsch J. Effects of reduced weight maintenance and leptin repletion on functional connectivity of the hypothalamus in obese humans. PLoS One. 2013;8(3):e59114. PMID: 23555620. DOI: 10.1371/journal.pone.0059114.

[195] Goldsmith R, Joanisse DR, Gallagher D, Pavlovich K, Shamoon E, Leibel RL, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency, fuel utilization, and biochemistry in human subjects. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298(1):R79-88. PMID: 19889869. DOI: 10.1152/ajpregu.00053.2009.

[196] Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. Diabetes Care. 2007;30(9):2392-4.

[197] Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Morita S, Ogawa T, et al. 4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. Atherosclerosis. 2010;212(2):698-700.

[198] 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン. ライフサイエンス出版. 2019 年 4 月.

[199] Thomopoulos C, Paratib,c G and Zanchettid A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014;32:2285–95.

[200] Ettehad D, Emdin AC, Kiran A, Anderson GS, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. Lancet. 2016;387:957–67.

[201] リポバス錠 5／リポバス錠 10／リポバス錠 20 審査報告書. 平成 13 年 10 月 25 日.

[202] エパデール S300、S600、S900 添付文書. 2016 年 8 月改訂（第 14 版）持田製薬株式会社

[203] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. PMID: 27633186. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

[204] Takahashi Y, Sakai M, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Nakayama T, et al. The relation between self-reported body weight and health-related quality of life: a cross-sectional study in Japan. J Public Health. 2011; 33(4):518-26.

205 花岡秀明、村木敏明、岡村仁、矢倉千昭、乃木章子、岩本麻実子ほか. 中高年者における肥満と健康関連 QOL の検討－男性と女性の相違に関する一考察. 総合リハビリテーション. 2009;37(12): 1167-73.