931
5.12.18

福県医発第2290号（地）
令和５年12月15日

各医師会長　殿

福岡県医師会
会長　蓮澤浩明
（公印省略）

セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（肥満症）の作成について

標記の件につきまして、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課より、福岡県保健医療介護部薬務課監視係を通じて、別添のとおり連絡がありました。

厚生労働省では、経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年６月２日閣議決定）において革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしております。

今般、セマグルチド（遺伝子組換え）製剤（販売名：ウゴービ皮下注0.25mgSD、同皮下注0.5mgSD、同皮下注1.0mgSD、同皮下注1.7mgSD、同皮下注2.4mgSD）について、肥満症に対して使用する際の留意事項が別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめられました。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

---

小郡三井医師会より　　医療保険担当理事　肥山淳一郎
会長　島田昇二郎

公印省略

５薬第６３６号－３
令和５年１１月２４日

公益社団法人福岡県医師会会長　殿

福岡県保健医療介護部長
（薬務課監視係）

セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（肥満症）の作成について

このことについて、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長から別添のとおり通知がありましたので、御了知の上、貴会会員に対して周知をお願いします。

医薬薬審発 1121 第 1 号
令 和 5 年 11 月 21 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

セマグルチド（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肥満症）の作成について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、セマグルチド（遺伝子組換え）製剤（販売名：ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD、同皮下注 2.4mg SD）について、肥満症に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体宛てに事務連絡するので、念のため申し添えます。

別記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
一般社団法人日本肥満学会
日本肥満症治療学会
一般社団法人日本糖尿病学会
一般社団法人日本循環器学会
一般社団法人日本内科学会
公益社団法人日本薬剤師会
一般社団法人日本病院薬剤師会
ノボノルディスク　ファーマ株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別添

# 最適使用推進ガイドライン
# セマグルチド（遺伝子組換え）

**（販売名：ウゴーヴィ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD、同皮下注 2.4mg SD）**

令和５年１１月

厚生労働省

目次

ページ

1. はじめに ..... P2
2. 本剤の特徴、作用機序 ..... P3
3. 臨床成績 ..... P4
4. 施設について ..... P4
5. 投与対象となる患者 ..... P19
6. 投与に際して留意すべき事項 ..... P21

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本肥満学会、日本肥満症治療学会、一般社団法人日本糖尿病学会、一般社団法人日本循環器学会及び一般社団法人日本内科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同皮下注 0.5mg SD、同皮下注 1.0mg SD、同皮下注 1.7mg SD、同皮下注 2.4mg SD〔一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）〕

対象となる効能又は効果：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、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、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

対象となる用法及び用量：通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間の間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg 及び 2.4mg の順に増量し、以降は 2.4mg を週 1 回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

製造販売業者：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 2．本剤の特徴、作用機序

肥満は様々な健康障害を引き起こすことが知られており、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症等の発症に関わる危険因子である[1,2,3,4]。さらに、死に至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とされている[5]。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[6]。

一般社団法人日本肥満学会（Japan Society for the Study of Obesity：JASSO）の最新の治療ガイドライン（肥満症診療ガイドライン）[7]では、肥満という身体状況の判定と、肥満に関連して発症する健康障害を有し、医学的観点から減量治療を必要とする肥満症を疾患として診断することを明確に区別している。軽度の肥満であっても、肥満に関連する合併症が発症しやすいのは、内臓脂肪の蓄積によることが報告されている[8]。これらの点を踏まえ、肥満症診療ガイドラインでは、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検査によって内臓脂肪面積 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。

肥満症診療ガイドラインでは、肥満症の薬物療法は、食事・運動・行動療法から成る生活習慣改善療法では十分な効果がみられない場合に考慮するとされている。

海外では肥満に対する治療薬は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1（以下、「GLP-1」）受容体作動薬を含め数種類存在しており、薬物治療の重要性が広く認識されている。日本においても、肥満症に対して医学的に適切な治療及び管理が実施されるよう、日本肥満学会を中心に医学的認識を高める取り組みが行われており、肥満に関連する日本医学連合「領域横断的肥満症ワーキンググループ」23 学会が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「神戸宣言 2018」が発表されているが、現在利用可能な肥満症治療薬は限られており肥満症に対する治療薬のニーズが存在する。このような状況に鑑み、肥満症の新しい治療選択肢を提供する薬剤としてウゴービ皮下注〔一般名：セマグルチド（遺伝子組換え）〕の開発が行われた。

本剤は GLP-1 アナログを有効成分として含有する注射剤である。現在、日本では本剤の有効成分であるセマグルチドを含有する週 1 回皮下投与製剤（オゼンピック皮下注 2mg 及びオゼンピック皮下注 SD）及び 1 日 1 回経口投与製剤（リベルサス錠）が 2 型糖尿病の治療薬として市販されている。

GLP-1 受容体は脳に広く分布しており、食後に内因性末梢 GLP-1 濃度が増加すること[9]、及びヒトに GLP-1 を注入すると満腹感が増強され、エネルギー摂取量が減少すること[10,11,12]が報告されていることから、GLP-1 がエネルギー摂取量及び体重調節に対して作用することが示唆されている。非臨床試験成績等を踏まえると、本薬は視床下部、脳幹及び中隔における GLP-1 受容体を介して、エネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節を行う可能性が考えられる。

## 3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

1. 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4382 試験）

【試験の概要】

高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する日本人及び韓国人肥満症患者（目標症例数 400 例（プラセボ群：100 例、本剤 1.7mg 群：100 例、本剤 2.4mg 群：200 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1.7mg 又は本剤 2.4mg を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）された。本剤の開始用量は本剤 1.7mg 群及び本剤 2.4mg 群ともに 0.25mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0 及び 1.7mg へ増量し、本剤 2.4mg 群ではさらに 4 週間後に 2.4mg まで増量することとされた。なお、本剤 1.7mg 群及び本剤 2.4mg 群のそれぞれにおいて、本剤 1.7 又は 2.4mg に忍容性のない被験者は、より低用量で投与を継続することが可能とされた。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合とされた。

（主な選択基準）

- 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）
- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病[1)]を有し、かつ BMI が 27.0 kg/m$^2$ 以上で高血圧、脂質異常症若しくは 2 型糖尿病も含めて 2 つ以上の肥満に関連する健康障害[2)]を有する
  又は
  BMI が 35.0 kg/m$^2$ 以上
- 体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する

試験期間中、患者には 4 週ごとに来院／電話コンタクトにて以下の食事・運動のカウンセリングが行われた。カウンセリングは糖尿病の状態を考慮した上で実施された。食事の内容と身体活動については患者に毎日、日誌をつけることが推奨された。

---

1) 2 型糖尿病に関する選択基準は日本人のみに設定され、スクリーニング時の 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断され、HbA1c が 7.0～10.0%の患者とされた。食事療法及び運動療法のみ実施中の患者の他、メトホルミン、SU 薬、SGLT2 阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた 3 剤までの併用療法によりスクリーニング時の 90 日以上前から安定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。

2) BMI が 27.0 kg/m$^2$ 以上の患者では、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病（日本人のみ）のいずれかを有することに加えて、本邦の肥満症診療ガイドラインに基づき規定された肥満症に関連する以下の健康障害①～⑪のいずれか 1 つ以上を有することとされた。①耐糖能障害（2 型糖尿病、耐糖能異常等）、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

・ 食事療法：推定一日総エネルギー消費量（TEE）※1 から 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量

※1 TEE＝推定基礎代謝率（BMR）※2×1.3

※2 推定 BMR 値の計算式は以下のとおり

| 男性 | BMR（kcal/日） | 女性 | BMR（kcal/日） |
|---|---|---|---|
| 18～30 歳 | 15.057×体重（kg）＋692.2 | 18～30 歳 | 14.818×体重（kg）＋486.6 |
| 31～60 歳 | 11.472×体重（kg）＋873.1 | 31～60 歳 | 8.126×体重（kg）＋845.6 |
| ＞60 歳 | 11.711×体重（kg）＋587.7 | ＞60 歳 | 9.082×体重（kg）＋658.5 |

・ 運動療法：週に 150 分の身体活動を推奨（例：ウォーキング、階段の利用）

【結果】

無作為割付けされた 401 例（プラセボ群 101 例（うち日本人 89 例）、本剤 1.7mg 群 101 例（うち日本人 92 例）、本剤 2.4mg 群 199 例（うち日本人 179 例））全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された 400 例（プラセボ群 101 例（うち日本人 89 例）、本剤 1.7mg 群 100 例（うち日本人 91 例）、本剤 2.4mg 群 199 例（うち日本人 179 例））全例が安全性解析対象集団とされた。被験者の内訳は、表 1 のとおりであった。

表 1　BMI 別の肥満に関する健康障害の種類と数（FAS）

| 肥満に関する健康障害 | | BMI 30 未満 | BMI 30 以上 35 未満 | BMI 35 以上 | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 耐糖能障害（2 型糖尿病） | | 26.3（44/167） | 21.7（34/157） | 27.3（21/77） | 24.7（99/401） |
| 耐糖能障害（2 型糖尿病以外） | | 46.1（77/167） | 42.7（67/157） | 29.9（23/77） | 41.6（167/401） |
| 脂質異常症 | | 88.6（148/167） | 89.8（141/157） | 74.0（57/77） | 86.3（346/401） |
| 高血圧 | | 74.9（125/167） | 70.7（111/157） | 81.8（63/77） | 74.6（299/401） |
| 高尿酸血症・痛風 | | 32.9（55/167） | 38.9（61/157） | 32.5（25/77） | 35.2（141/401） |
| 冠動脈疾患 | | 4.2（7/167） | 1.3（2/157） | 1.3（1/77） | 2.5（10/401） |
| 脳梗塞 | | 2.4（4/167） | 0（0/157） | 2.6（2/77） | 1.5（6/401） |
| 非アルコール性脂肪性肝疾患 | | 44.9（75/167） | 48.4（76/157） | 36.4（28/77） | 44.6（179/401） |
| 月経異常・不妊 | | 1.8（3/167） | 2.5（4/157） | 3.9（3/77） | 2.5（10/401） |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 | | 6.0（10/167） | 12.1（19/157） | 14.3（11/77） | 10.0（40/401） |
| 運動器疾患 | | 8.4（14/167） | 12.7（20/157） | 9.1（7/77） | 10.2（41/401） |
| 肥満関連腎臓病 | | 0.6（1/167） | 0（0/157） | 0（0/77） | 0.2（1/401） |
| 健康障害の数 | 1 | 0（0/167） | 0（0/157） | 9.1（7/77） | 1.7（7/401） |
| | 2 | 19.8（33/167） | 18.5（29/157） | 19.5（15/77） | 19.2（77/401） |
| | 3 | 38.3（64/167） | 38.2（60/157） | 36.4（28/77） | 37.9（152/401） |
| | 4 | 29.3（49/167） | 29.3（46/157） | 22.1（17/77） | 27.9（112/401） |
| | 5 以上 | 12.6（21/167） | 14.0（22/157） | 13.0（10/77） | 13.2（53/401） |

割合%（該当例数/評価例数）

（有効性）

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群の優越性が示された。

表 2　ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時の 5%以上体重減少達成被験者の割合（FAS）

| 評価項目 | プラセボ群（101 例） | 本剤 1.7mg 群（101 例） | 本剤 2.4mg 群（199 例） |
|---|---|---|---|
| ベースラインの体重（kg） | 90.2±15.1（101 例） | 86.1±11.9（101 例） | 86.9±16.5（199 例） |
| 投与 68 週時の体重（kg） | 88.6±15.5（100 例） | 77.8±13.9（98 例） | 75.1±17.0（193 例） |
| 投与 68 週時までの体重変化率（%） | −1.9±5.9（100 例） | −9.9±7.8（98 例） | −13.4±8.6（193 例） |
| プラセボ群との群間差 a)<br>［95%信頼区間］ | − | −7.52<br>［−9.62, −5.43］ | −11.06 e)<br>［−12.88, −9.24］ |
| 5%以上体重減少達成割合（%） b) | 21.0（21/100） | 72.4（71/98） | 82.9（160/193） |
| プラセボ群との達成割合の比 c)<br>［95%信頼区間］ | − | 3.33<br>［2.23, 4.96］ | 3.81<br>［2.59, 5.60］ |
| プラセボ群とのオッズ比 d)<br>［95%信頼区間］ | − | 11.08<br>［5.53, 22.22］ | 21.72 e)<br>［11.27, 41.86］ |

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、−：該当せず
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療及びスクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした共分散分析により算出。b) 投与 68 週時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。c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした対数二項回帰により算出。本解析では、パラメータ推定において妥当な最適解を得るため、スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果に含めなかった。d) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療及びスクリーニング時の 2 型糖尿病の有無を固定効果、ベースラインの体重を共変量としたロジスティック回帰により算出。e) 階層的手順により検定の多重性を調整し、有意水準両側 5%の下で $p<0.0001$

また、主な副次評価項目の結果は、表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3　体重に関連する主な副次評価項目の結果（FAS）

| 評価項目 | | プラセボ群（101 例） | 本剤 1.7mg 群（101 例） | 本剤 2.4mg 群（199 例） |
|---|---|---|---|---|
| 体重減少達成割合（%） a) | 10%以上 | 5.0（5/100） | 41.8（41/98） | 60.6（117/193） |
| | 15%以上 | 3.0（3/100） | 24.5（24/98） | 40.9（79/193） |

割合%（該当例数/評価例数）、a) 投与 68 週時のベースラインから 10%又は 15%以上体重減少達成被験者の割合

表 4　血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（FAS）

| 評価項目 | | プラセボ群（101 例） | 本剤 1.7mg 群（101 例） | 本剤 2.4mg 群（199 例） |
|---|---|---|---|---|
| HbA1c（%） | ベースライン | 6.4±1.1（101 例） | 6.4±1.1（101 例） | 6.4±1.2（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | 0.0±0.8（100 例） | −0.9±0.8（98 例） | −1.0±1.0（193 例） |
| 空腹時血糖（mg/dL） | ベースライン | 112.7±29.5（100 例） | 111.7±26.2（101 例） | 111.2±27.2（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | 1.7±26.1（98 例） | −18.3±21.9（97 例） | −19.3±22.6（192 例） |
| 収縮期血圧（mmHg） | ベースライン | 133±14（101 例） | 135±13（101 例） | 133±14（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | −5±15（100 例） | −12±13（98 例） | −11±15（193 例） |
| 拡張期血圧（mmHg） | ベースライン | 86±12（101 例） | 85±10（101 例） | 83±11（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | −3±9（100 例） | −5±10（98 例） | −5±10（193 例） |
| 総コレステロール（mg/dL） | ベースライン | 206.2±36.4（101 例） | 207.1±39.9（101 例） | 200.4±35.6（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 1.2±12.2（100 例） | −6.0±16.1（98 例） | −7.8±12.3（193 例） |
| LDL コレステロール（mg/dL） | ベースライン | 126.96±31.50（101 例） | 124.89±33.53（101 例） | 120.60±31.77（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | −2.8±18.5（99 例） | −7.1±28.8（98 例） | −11.8±20.3（193 例） |
| HDL コレステロール（mg/dL） | ベースライン | 49.8±10.9（101 例） | 51.7±12.3（101 例） | 52.2±12.3（199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 7.1±13.2（100 例） | 8.0±18.3（98 例） | 9.5±15.9（193 例） |
| トリグリセリド | ベースライン | 154.70±108.98 | 163.65±120.06 | 140.83±68.20 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| （mg/dL） | | （101 例） | （101 例） | （199 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 13.3±42.4<br>（99 例） | −12.2±54.7<br>（98 例） | −13.6±39.0<br>（193 例） |

平均値±標準偏差（評価例数）

（安全性）

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群（101 例） | | 本剤 1.7mg 群（100 例） | | 本剤 2.4mg 群（199 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 79.2（80） | 19.8（20） | 82.0（82） | 68.0（68） | 85.9（171） | 54.3（108） |
| 上咽頭炎 | 17.8（18） | 0（0） | 24.0（24） | 0（0） | 26.6（53） | 0（0） |
| 便秘 | 3.0（3） | 2.0（2） | 19.0（19） | 18.0（18） | 26.1（52） | 24.1（48） |
| 悪心 | 4.0（4） | 4.0（4） | 18.0（18） | 15.0（15） | 17.6（35） | 15.6（31） |
| 下痢 | 5.9（6） | 5.0（5） | 22.0（22） | 19.0（19） | 16.1（32） | 13.1（26） |
| 背部痛 | 8.9（9） | 0（0） | 8.0（8） | 0（0） | 9.5（19） | 0（0） |
| 嘔吐 | 2.0（2） | 1.0（1） | 10.0（10） | 8.0（8） | 8.5（17） | 7.5（15） |
| 浮動性めまい | 0（0） | 0（0） | 3.0（3） | 1.0（1） | 7.0（14） | 2.5（5） |
| 食欲減退 | 0（0） | 0（0） | 5.0（5） | 5.0（5） | 6.5（13） | 6.5（13） |
| 腹部不快感 | 1.0（1） | 1.0（1） | 11.0（11） | 9.0（9） | 6.0（12） | 6.0（12） |
| 腹痛 | 0（0） | 0（0） | 3.0（3） | 2.0（2） | 6.0（12） | 3.5（7） |
| 胃腸炎 | 1.0（1） | 0（0） | 7.0（7） | 2.0（2） | 5.5（11） | 1.5（3） |
| 上気道の炎症 | 8.9（9） | 0（0） | 5.0（5） | 0（0） | 5.5（11） | 0（0） |
| 齲歯 | 5.0（5） | 0（0） | 4.0（4） | 0（0） | 5.5（11） | 0（0） |
| 上腹部痛 | 1.0（1） | 0（0） | 3.0（3） | 3.0（3） | 5.0（10） | 3.5（7） |
| 頭痛 | 3.0（3） | 0（0） | 2.0（2） | 1.0（1） | 5.0（10） | 1.0（2） |
| 消化不良 | 1.0（1） | 1.0（1） | 6.0（6） | 6.0（6） | 4.5（9） | 4.0（8） |
| 腹部膨満 | 2.0（2） | 2.0（2） | 7.0（7） | 7.0（7） | 3.5（7） | 3.0（6） |
| 関節痛 | 5.9（6） | 0（0） | 9.0（9） | 0（0） | 2.5（5） | 0（0） |

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7 例、本剤 1.7mg 群 7 例、本剤 2.4mg 群 10 例に認められ、プラセボ群 2 例（腸閉塞、心房細動）、本剤 2.4mg 群 5 例（胆石症 2 例、尿管結石症、急性心筋梗塞、虚血性大腸炎）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例、本剤 1.7mg 群 3 例、本剤 2.4mg 群 5 例に認められ、本剤 1.7mg 群 2 例（悪心、おくび/消化不良/上腹部痛/腹部膨満）、本剤 2.4mg 群 4 例（悪心/体重減少/便秘、悪心/頭痛、虚血性大腸炎、尿管結石症）の事象は副作用と判断された。

2 型糖尿病を有する部分集団における低血糖の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6　2 型糖尿病を有する部分集団における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

| | | プラセボ群<br>（25例） | 本剤1.7mg群<br>（25例） | 本剤2.4mg群<br>（49例） |
|---|---|---|---|---|
| ADA 2013分類 | すべての低血糖[a)] | 0（0） | 8.0（2） | 16.3（8） |
| | | 0［0］ | 5［14.1］ | 19［27.8］ |
| | 重大な低血糖[b)] | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 0［0］ |
| | 確定症候性低血糖[c)] | 0（0） | 0（0） | 4.1（2） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 3［4.4］ |
| | 無症候性低血糖[d)] | 0（0） | 8.0（2） | 6.1（3） |
| | | 0［0］ | 5［14.1］ | 4［5.9］ |
| | 疑似低血糖[e)] | 0（0） | 0（0） | 8.2（4） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 4［5.9］ |
| | 推定症候性低血糖[f)] | 0（0） | 0（0） | 8.2（4） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 8［11.7］ |
| ADA 2018分類 | すべての低血糖[g)] | 0（0） | 8.0（2） | 10.2（5） |
| | | 0［0］ | 5［14.1］ | 7［10.3］ |
| | レベル3 [b)] | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 0［0］ |
| | レベル2 [h)] | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 0［0］ |
| | レベル1 [i)] | 0（0） | 8.0（2） | 10.2（5） |
| | | 0［0］ | 5［14.1］ | 7［10.3］ |
| 血糖値確定低血糖[j)] | | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 0［0］ |

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数［単位時間あたりの発現件数/100 人・年］
a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、疑似低血糖又は推定症候性低血糖
b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70mg/dL 以下の場合
d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70mg/dL 以下の場合
e) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70mg/dL 超の場合
f) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が 70mg/dL 以下と推定される場合）
g) レベル 1～3 の場合
h) 血糖値が 54mg/dL 未満の場合
i) 血糖値が 70mg/dL 未満かつ 54mg/dL 以上の場合
j) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56mg/dL 未満の場合
注：2 型糖尿病を有さない被験者では、低血糖に関する有害事象は報告されなかった。

## 2. 肥満症等の被験者を対象とした国際共同第 III 相試験（4373 試験）

【試験の概要】

日本人を含む肥満症等の被験者（目標被験者数 1950 例（プラセボ群 650 例、本剤 2.4mg 群 1300 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 2.4mg を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 0.25mg とされ、4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4mg へ増量することとされた。なお、本剤 2.4mg に忍容性のない被験者は、本剤 1.7mg で投与を継続することが可能とされた。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合と設定された。

（主な選択基準）

・ 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）
・ BMI が 27.0 kg/m$^2$ 以上で高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくは心血管系疾患を有する
　又は
　BMI が 30.0 kg/m$^2$ 以上
・ 体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する

試験期間中、患者には 4 週ごとに来院／電話コンタクトにて以下の食事・運動のカウンセリングが行われた。食事の内容と身体活動については患者に毎日、日誌をつけることが推奨された。

・ 食事療法：推定一日総エネルギー消費量（TEE）※1 から 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量
　※1 TEE＝推定基礎代謝率（BMR）※2×1.3
　※2 推定 BMR 値の計算式は以下のとおり

| 男性 | BMR（kcal/日） | 女性 | BMR（kcal/日） |
|---|---|---|---|
| 18～30 歳 | 15.057×体重（kg）＋692.2 | 18～30 歳 | 14.818×体重（kg）＋486.6 |
| 31～60 歳 | 11.472×体重（kg）＋873.1 | 31～60 歳 | 8.126×体重（kg）＋845.6 |
| ＞60 歳 | 11.711×体重（kg）＋587.7 | ＞60 歳 | 9.082×体重（kg）＋658.5 |

・ 運動療法：週に 150 分の身体活動を推奨（例：ウォーキング、階段の利用）

【結果】

無作為割付けされた 1961 例（プラセボ群 655 例（うち日本人 33 例）、本剤 2.4mg 群 1306 例（うち日本人 67 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

（有効性）

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 7 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群の優越性が示された。

表 7　ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時の 5%以上体重減少達成被験者の割合（FAS）

| 評価項目 | プラセボ群（655 例） | 本剤 2.4mg 群（1306 例） |
|---|---|---|
| ベースラインの体重（kg） | 105.2±21.5（655 例） | 105.4±22.1（1306 例） |
| 投与 68 週時の体重（kg） | 101.9±22.0（577 例） | 89.0±22.7（1212 例） |
| 投与 68 週時までの体重変化率（%） | −2.8±6.5（577 例） | −15.6±10.1（1212 例） |
| プラセボ群との群間差 a)［95%信頼区間］ | − | −12.44 e)［−13.37, −11.51］ |
| 5%以上体重減少達成割合（%）b) | 31.5（182/577） | 86.4（1047/1212） |
| プラセボ群との達成割合の比 c)［95%信頼区間］ | − | 2.70［2.38, 3.06］ |
| プラセボ群とのオッズ比 d)［95%信頼区間］ | − | 11.22 e)［8.88, 14.19］ |

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、−：該当せず
a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析により算出
b) 投与 68 週時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
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした対数二項回帰により算出。
d) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰に

より算出
e) 階層的手順により検定の多重性が調整され、有意水準両側 5%の下で $p<0.0001$

また、主な副次評価項目の結果は、表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8　体重に関連する主な副次評価項目の結果（FAS）

| 評価項目 | | プラセボ群<br>（655 例） | 本剤 2.4mg 群<br>（1306 例） |
|---|---|---|---|
| 体重減少<br>達成割合（%）[a)] | 10%以上 | 12.0（69/577） | 69.1（838/1212） |
| | 15%以上 | 4.9（28/577） | 50.5（612/1212） |

割合%（該当例数/評価例数）
a) 投与 68 週時にベースラインから 10%又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 9　血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（FAS）

| 評価項目 | | プラセボ群<br>（655 例） | 本剤 2.4mg 群<br>（1306 例） |
|---|---|---|---|
| HbA1c<br>（%） | ベースライン | 5.7±0.3<br>（655 例） | 5.7±0.3<br>（1306 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化量 | −0.2±0.3<br>（563 例） | −0.5±0.3<br>（1197 例） |
| 空腹時血糖<br>（mg/dL） | ベースライン | 94.7±10.5<br>（649 例） | 95.4±10.7<br>（1291 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化量 | −0.4±12.7<br>（557 例） | −9.2±10.9<br>（1175 例） |
| 収縮期血圧<br>（mmHg） | ベースライン | 127±14<br>（655 例） | 126±14<br>（1306 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化量 | −1±13<br>（574 例） | −7±14<br>（1210 例） |
| 拡張期血圧<br>（mmHg） | ベースライン | 80±10<br>（655 例） | 80±10<br>（1306 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化量 | −1±9<br>（574 例） | −3±9<br>（1210 例） |
| 総コレステロール<br>（mg/dL） | ベースライン | 195.8±39.0<br>（649 例） | 193.4±38.7<br>（1301 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化率（%） | 1.3±15.0<br>（561 例） | −2.6±14.8<br>（1196 例） |
| LDL<br>コレステロール<br>（mg/dL） | ベースライン | 117.12±33.31<br>（649 例） | 115.30±33.23<br>（1300 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化率（%） | 4.5±26.2<br>（561 例） | 0.0±28.0<br>（1194 例） |
| HDL<br>コレステロール<br>（mg/dL） | ベースライン | 51.0±12.7<br>（648 例） | 51.0±13.2<br>（1300 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化率（%） | 3.0±15.5<br>（558 例） | 6.6±17.2<br>（1192 例） |
| トリグリセリド<br>（mg/dL） | ベースライン | 146.36±131.68<br>（649 例） | 140.99±80.54<br>（1300 例） |
| | 投与 68 週時<br>までの変化率（%） | −2.8±33.9<br>（561 例） | −17.5±32.1<br>（1194 例） |

平均値±標準偏差（評価例数）

（安全性）

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群（655 例） | | 本剤 2.4mg 群（1306 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 86.4（566） | 45.0（295） | 89.7（1171） | 70.9（926） |
| 悪心 | 17.4（114） | 15.3（100） | 44.2（577） | 42.1（550） |
| 下痢 | 15.9（104） | 12.5（82） | 31.5（412） | 27.5（359） |
| 嘔吐 | 6.6（43） | 5.0（33） | 24.8（324） | 21.7（283） |
| 便秘 | 9.5（62） | 7.5（49） | 23.4（306） | 19.8（259） |
| 上咽頭炎 | 20.3（133） | 0.2（1） | 21.5（281） | 0.3（4） |
| 頭痛 | 12.2（80） | 4.1（27） | 15.2（198） | 6.6（86） |
| 消化不良 | 3.5（23） | 2.7（18） | 10.3（135） | 9.4（123） |
| 腹痛 | 5.5（36） | 3.2（21） | 10.0（130） | 8.0（105） |
| 上腹部痛 | 5.3（35） | 3.8（25） | 9.6（125） | 7.9（103） |
| 食欲減退 | 3.4（22） | 3.2（21） | 9.5（124） | 9.2（120） |
| 上気道感染 | 12.2（80） | 0.3（2） | 8.7（114） | 0.2（3） |
| おくび | 0.5（3） | 0.5（3） | 8.6（112） | 8.3（108） |
| 背部痛 | 8.2（54） | 0.3（2） | 8.2（107） | 0.2（2） |
| 疲労 | 4.3（28） | 2.0（13） | 8.0（104） | 4.3（56） |
| 浮動性めまい | 3.5（23） | 1.5（10） | 7.5（98） | 4.1（53） |
| 腹部膨満 | 4.7（31） | 4.1（27） | 7.4（96） | 6.6（86） |
| インフルエンザ | 9.6（63） | 0.5（3） | 6.8（89） | 0.7（9） |
| 胃腸炎 | 4.6（30） | 2.1（14） | 6.5（85） | 2.4（31） |
| 胃食道逆流性疾患 | 3.1（20） | 2.4（16） | 6.3（82） | 5.0（65） |
| 関節痛 | 6.6（43） | 0.3（2） | 6.2（81） | 0.2（2） |
| 副鼻腔炎 | 5.5（36） | 0.2（1） | 5.4（71） | <0.1（1） |
| 尿路感染 | 4.3（28） | 0（0） | 5.2（68） | 0（0） |
| 鼓腸 | 3.2（21） | 3.1（20） | 5.0（65） | 4.4（58） |
| 咳嗽 | 5.0（33） | 0（0） | 3.1（40） | <0.1（1） |

発現割合%（発現例数）

死亡例は、プラセボ群 1 例（神経膠芽細胞腫/敗血症/誤嚥性肺炎）、本剤 2.4mg 群 1 例（死亡）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.4%（42/655 例）、本剤 2.4mg 群 9.8%（128/1306 例）に認められ、プラセボ群 4 例（体重増加、過敏症、胆石症、トキソプラズマ症）、本剤 2.4mg 群 27 例（胃腸炎 4 例、急性胆嚢炎 2 例、心房頻脈、胆嚢炎、下痢/嘔吐、尿路結石、胆管結石、リパーゼ増加、腎盂腎炎、高トランスアミナーゼ血症、下腹部痛/嘔吐/胆石症、裂孔ヘルニア、嘔吐、消化管間質性腫瘍、回転性めまい、腹痛、虚血性大腸炎、胆石症、大腸穿孔/便秘、悪心/嘔吐/大腸炎/急性膵炎、非心臓性胸痛、細菌性大腸炎、小腸炎）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.1%（20/655 例）、本剤 2.4mg 群 7.0%（92/1306 例）に認められ、プラセボ群 8 例（上腹部痛、悪心、大腸炎、リンパ節症、蕁麻疹、自殺念慮、激越、腹部不快感）、本剤 2.4mg 群 77 例（悪心 13 例、嘔吐 8 例、下痢 4 例、便秘 3 例、消化不良 3 例、食欲減退 3 例、上腹部痛 3 例、おくび 2 例、胃排出不全 2 例、悪心/嘔吐 2 例、無力症 2 例、脱毛症 2 例、易刺激性、注射に伴う反応、リパーゼ増加/胆石症、悪心/下痢/嘔吐、下痢/腹痛、頭痛/下痢/悪心/上腹部痛/抑うつ気分/視力障害、片頭痛/嘔吐、肝酵素上昇、発疹、裂孔ヘルニア、下痢/腹部膨満、胃腸炎/胃炎/悪心、胃腸炎、本態性高血圧症、虚血性大腸炎、筋痙縮/筋力低下、回転性めまい、うつ病、不安、胆石症、嗜眠、胃食道逆流性疾患、大腸穿孔、悪心/胃炎、悪心/嘔吐/上腹部痛/下痢、悪心/上腹部痛/便秘、悪心/嘔吐/大腸炎/急性膵炎、疲労、味覚不全/嘔吐、腹部不快感）の事象は副作用と判断された。

低血糖に関する有害事象は、本剤 2.4mg 群で 8 例（0.6%）15 件、プラセボ群で 5 例（0.8%）7 件報告された。

3. 2 型糖尿病を有する肥満症等の被験者を対象とした国際共同第 III 相試験（4374 試験）

【試験の概要】

日本人を含む 2 型糖尿病を有する肥満症等の被験者（目標被験者数 1200 例（プラセボ群、本剤 1.0mg 群、本剤 2.4mg 群：各 400 例））を対象に、食事療法及び運動療法施行下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1.0mg 又は本剤 2.4mg を週 1 回、大腿部、腹部又は上腕部に皮下投与（自己注射）とされた。本剤の開始用量は 0.25mg とされ、本剤 1.0mg 群では 4 週間間隔で 0.5 及び 1.0mg へ増量し、本剤 2.4mg 群では 4 週間間隔で 0.5、1.0、1.7 及び 2.4mg へ増量することとされた。なお、本剤 1.0mg 群及び本剤 2.4mg 群のそれぞれにおいて、本剤 1.0 又は 2.4mg に忍容性のない被験者は、より低用量で投与を継続することが可能とされた。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合と設定された。

（主な選択基準）

- 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）
- BMI が 27.0 kg/m$^2$ 以上
- スクリーニング時の 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断され、HbA1c が 7.0～10.0%
  なお、食事療法及び運動療法のみ実施中の患者の他、メトホルミン、SU 薬、SGLT2 阻害薬又はチアゾリジン系薬剤を用いた 3 剤までの併用療法によりスクリーニング時の 90 日以上前から安定した治療を受けている患者は組入れ可能とされた。
- 体重減少のための食事療法を施行しても適切に管理できなかった治療歴を有する

試験期間中、患者には 4 週ごとに来院／電話コンタクトにて以下の食事・運動のカウンセリングが行われた。カウンセリングは糖尿病の状態を考慮した上で実施された。食事の内容と身体活動については患者に毎日、日誌をつけることが推奨された。

- 食事療法：推定一日総エネルギー消費量（TEE）※1 から 500 kcal 差し引いたエネルギー摂取量
  ※1 TEE＝推定基礎代謝率（BMR）※2×1.3
  ※2 推定 BMR 値の計算式は以下のとおり

| 男性 | BMR（kcal/日） | 女性 | BMR（kcal/日） |
|---|---|---|---|
| 18～30 歳 | 15.057×体重（kg）＋692.2 | 18～30 歳 | 14.818×体重（kg）＋486.6 |
| 31～60 歳 | 11.472×体重（kg）＋873.1 | 31～60 歳 | 8.126×体重（kg）＋845.6 |
| ＞60 歳 | 11.711×体重（kg）＋587.7 | ＞60 歳 | 9.082×体重（kg）＋658.5 |

・　運動療法：週に 150 分の身体活動を推奨（例：ウォーキング、階段の利用）

【結果】

無作為割付けされた 1210 例（プラセボ群 403 例（うち日本人 47 例)、本剤 1.0mg 群 403 例（うち日本人 36 例)、本剤 2.4mg 群 404 例（うち日本人 42 例））全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が投与された 1207 例（プラセボ群 402 例（うち日本人 47 例)、本剤 1.0mg 群 402 例（うち日本人 36 例)、本剤 2.4mg 群 403 例（うち日本人 42 例））全例が安全性解析対象集団であった。

（有効性）

主要評価項目であるベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合は表 11 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 2.4mg 群の優越性が示された。

表 11　ベースラインから投与 68 週時までの体重変化率及び投与 68 週時に 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合（FAS）

| 評価項目 | プラセボ群<br>（403 例） | 本剤 1.0mg 群<br>（403 例） | 本剤 2.4mg 群<br>（404 例） |
|---|---|---|---|
| ベースラインの体重（kg） | 100.5±20.9（403 例） | 99.0±21.1（403 例） | 99.9±22.5（404 例） |
| 投与 68 週時の体重（kg） | 96.8±20.3（376 例） | 92.3±20.7（380 例） | 89.6±21.0（388 例） |
| 投与 68 週時までの体重変化率（%） | −3.3±5.5（376 例） | −7.2±6.6（380 例） | −9.9±8.0（388 例） |
| プラセボ群との群間差 a)<br>［95%信頼区間］ | − | − | −6.21 e)<br>［−7.28, −5.15］ |
| 本剤 1.0mg 群との群間差 a)<br>［95%信頼区間］ | − | − | −2.65<br>［−3.66, −1.64］ |
| 5%以上体重減少達成割合（%） b) | 28.5（107/376） | 57.1（217/380） | 68.8（267/388） |
| プラセボ群との達成割合の比 c)<br>［95%信頼区間］ | − | − | 2.24<br>［1.89, 2.65］ |
| 本剤 1.0mg 群との達成割合の比 c)<br>［95%信頼区間］ | − | − | 1.20<br>［1.07, 1.34］ |
| プラセボ群とのオッズ比 d)<br>［95%信頼区間］ | − | − | 4.88 e)<br>［3.58, 6.64］ |
| 本剤 1.0mg 群とのオッズ比 d)<br>［95%信頼区間］ | − | − | 1.62<br>［1.21, 2.18］ |

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、−：該当せず

a) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療、経口血糖降下薬による治療、スクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）及び経口血糖降下薬による治療とスクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）との交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析により算出

b) 投与 68 週時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

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療、経口血糖降下薬による治療、スクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）及び経口血糖降下薬による治療とスクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）との交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした対数二項回帰により算出。

d) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、治療、経口血糖降下薬による治療、スクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）及び経口血糖降下薬による治療とスクリーニング時の HbA1c 値（8.5%未満、8.5%以上）との交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰により算出

e) 階層的手順により検定の多重性を調整し、有意水準両側 5%の下で $p<0.0001$

また、主な副次評価項目の結果は、表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12　体重に関連する主な副次評価項目の結果（FAS）

| 評価項目 | | プラセボ群（403 例） | 本剤 1.0mg 群（403 例） | 本剤 2.4mg 群（404 例） |
|---|---|---|---|---|
| 体重減少達成割合（%）[a)] | 10%以上 | 8.2（31/376） | 28.7（109/380） | 45.6（177/388） |
| | 15%以上 | 3.2（12/376） | 13.7（52/380） | 25.8（100/388） |

割合%（該当例数/評価例数）

a) 投与 68 週時にベースラインから 10%又は 15%以上の体重減少を達成した被験者の割合

表 13　血糖、血圧及び脂質パラメータに関する主な副次評価項目の結果（FAS）

| 評価項目 | | プラセボ群（403 例） | 本剤 1.0mg 群（403 例） | 本剤 2.4mg 群（404 例） |
|---|---|---|---|---|
| HbA1c（%） | ベースライン | 8.1±0.8（403 例） | 8.1±0.8（403 例） | 8.1±0.8（404 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | −0.3±1.3（374 例） | −1.5±1.1（376 例） | −1.7±1.2（381 例） |
| 空腹時血糖（mg/dL） | ベースライン | 157.9±42.1（400 例） | 155.7±41.5（395 例） | 152.7±40.9（396 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | −2.3±53.1（370 例） | −36.5±45.1（367 例） | −37.9±45.9（375 例） |
| 収縮期血圧（mmHg） | ベースライン | 130±13（403 例） | 130±14（403 例） | 130±13（404 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | 0±15（376 例） | −3±15（379 例） | −4±14（387 例） |
| 拡張期血圧（mmHg） | ベースライン | 80±9（403 例） | 80±9（403 例） | 80±9（404 例） |
| | 投与 68 週時までの変化量 | −1±9（376 例） | −1±9（379 例） | −2±9（387 例） |
| 総コレステロール（mg/dL） | ベースライン | 175.4±40.8（402 例） | 177.0±42.5（399 例） | 175.1±38.8（402 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 1.8±19.0（373 例） | −1.2±19.6（372 例） | 0.2±18.4（380 例） |
| LDL コレステロール（mg/dL） | ベースライン | 95.87±33.35（402 例） | 96.60±35.90（399 例） | 95.87±33.23（402 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 4.4±28.5（373 例） | 11.2±170.1（372 例） | 4.7±32.4（380 例） |
| HDL コレステロール（mg/dL） | ベースライン | 45.1±11.4（402 例） | 44.2±10.9（399 例） | 46.0±10.8（402 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 5.1±16.3（369 例） | 7.1±18.2（372 例） | 8.2±17.0（375 例） |
| トリグリセリド（mg/dL） | ベースライン | 181.70±105.21（402 例） | 196.74±136.93（399 例） | 177.67±111.72（402 例） |
| | 投与 68 週時までの変化率（%） | 1.7±57.3（373 例） | −12.3±35.6（372 例） | −14.0±40.5（380 例） |

平均値±標準偏差（評価例数）

（安全性）

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14　いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名 | プラセボ群（402 例） | | 本剤 1.0mg（402 例） | | 本剤 2.4mg 群（403 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| すべての事象 | 76.9（309） | 32.1（129） | 81.8（329） | 55.2（222） | 87.6（353） | 63.8（257） |
| 悪心 | 9.2（37） | 6.7（27） | 32.1（129） | 31.8（128） | 33.7（136） | 33.3（134） |
| 嘔吐 | 2.7（11） | 1.5（6） | 13.4（54） | 12.2（49） | 21.8（88） | 19.1（77） |
| 下痢 | 11.9（48） | 7.7（31） | 22.1（89） | 17.9（72） | 21.3（86） | 16.9（68） |
| 便秘 | 5.5（22） | 4.5（18） | 12.7（51） | 10.0（40） | 17.4（70） | 13.9（56） |
| 上咽頭炎 | 14.7（59） | 0（0） | 11.7（47） | 0.2（1） | 16.9（68） | 0（0） |
| 上気道感染 | 9.5（38） | 0.2（1） | 9.2（37） | 0（0） | 10.4（42） | 0（0） |
| 食欲減退 | 3.7（15） | 3.2（13） | 7.2（29） | 7.0（28） | 9.4（38） | 9.4（38） |
| 頭痛 | 5.0（20） | 1.0（4） | 8.2（33） | 2.7（11） | 7.7（31） | 3.0（12） |
| 疲労 | 1.0（4） | 0.5（2） | 4.7（19） | 4.0（16） | 6.9（28） | 4.0（16） |
| 背部痛 | 3.5（14） | 0（0） | 7.0（28） | 0.2（1） | 6.7（27） | 0.5（2） |
| 消化不良 | 1.2（5） | 0.7（3） | 6.7（27） | 5.5（22） | 6.2（25） | 5.7（23） |
| 腹部膨満 | 2.7（11） | 2.0（8） | 2.2（9） | 2.2（9） | 6.0（24） | 5.5（22） |
| 関節痛 | 5.0（20） | 0（0） | 6.0（24） | 0.2（1） | 5.7（23） | 0（0） |
| 鼓腸 | 1.7（7） | 1.2（5） | 5.2（21） | 4.7（19） | 4.0（16） | 3.0（12） |
| 胃腸炎 | 3.2（13） | 0.7（3） | 6.0（24） | 1.0（4） | 3.5（14） | 2.0（8） |

発現割合%（発現例数）

死亡例は、プラセボ群 1 例（肝細胞癌/肺塞栓症/呼吸不全）、本剤 1.0mg 群 1 例（心肺停止）、本剤 2.4mg 群 1 例（心筋梗塞）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 9.2%（37/402 例）、本剤 1.0mg 群 7.7%

（31/402 例）、本剤 2.4mg 群 9.9%（40/403 例）に認められ、プラセボ群 3 例（胃腸炎、憩室炎/結腸膿瘍/憩室穿孔、急性胆嚢炎）、本剤 1.0mg 群 3 例（腹痛/悪心/食欲減退/消化管間質性腫瘍/胃潰瘍、胆石症、下痢/胃腸炎/悪心/腹痛）、本剤 2.4mg 群 10 例（胃腸炎 2 例、心房細動、上室性頻脈、胃炎、小腸閉塞、ケトアシドーシス、慢性胆嚢炎、処置後出血、ウイルス感染/知覚過敏/脱水）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.5%（14/402 例）、本剤 1.0mg 群 5.0%（20/402 例）、本剤 2.4mg 群 6.2%（25/403 例）に認められ、プラセボ群 9 例（薬疹 2 例、発熱/消化不良/下痢、気分変化、腹部膨満、味覚消失、悪心/下痢/浮動性めまい、バレット食道、憩室炎）、本剤 1.0mg 群 17 例（悪心 4 例、嘔吐 2 例、胃食道逆流性疾患 2 例、糖尿病性網膜症、消化不良、疲労、便秘、悪心/腹部不快感、膵嚢胞、下痢、嘔吐/下痢、食欲減退）、本剤 2.4mg 群 20 例（悪心 6 例、悪心/嘔吐/下痢 3 例、そう痒性皮疹、胃炎、急性膵炎、疲労、嘔吐/頭痛/腹部膨満、浮動性めまい、下痢、嘔吐、腹部不快感、上腹部痛/筋痙縮、下腹部痛）の事象は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15　低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

| | | プラセボ群<br>（402例） | 本剤1.0mg群<br>（402例） | 本剤2.4mg群<br>（403例） |
|---|---|---|---|---|
| ADA 2013分類 | すべての低血糖[a)] | 11.9（48） | 21.9（88） | 25.1（101） |
| | | 117［22.1］ | 292［55.1］ | 378［70.9］ |
| | 重大な低血糖[b)] | 0（0） | 0（0） | 0.2（1） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 1［0.2］ |
| | 確定症候性低血糖[c)] | 7.2（29） | 12.7（51） | 15.1（61） |
| | | 70［13.2］ | 99［18.7］ | 178［33.4］ |
| | 無症候性低血糖[d)] | 3.5（14） | 10.9（44） | 14.4（58） |
| | | 21［4.0］ | 173［32.7］ | 168［31.5］ |
| | 疑似低血糖[e)] | 3.0（12） | 2.7（11） | 2.0（8） |
| | | 15［2.8］ | 12［2.3］ | 15［2.8］ |
| | 推定症候性低血糖[f)] | 2.2（9） | 1.7（7） | 2.7（11） |
| | | 11［2.1］ | 8［1.5］ | 16［3.0］ |
| ADA 2018分類 | すべての低血糖[g)] | 8.5（34） | 18.7（75） | 21.6（87） |
| | | 87［16.5］ | 243［45.9］ | 316［59.3］ |
| | レベル3[b)] | 0（0） | 0（0） | 0.2（1） |
| | | 0［0］ | 0［0］ | 1［0.2］ |
| | レベル2[h)] | 2.5（10） | 6.7（27） | 6.2（25） |
| | | 17［3.2］ | 38［7.2］ | 57［10.7］ |
| | レベル1[i)] | 7.7（31） | 15.7（63） | 20.3（82） |
| | | 70［13.2］ | 205［38.7］ | 258［48.4］ |
| 血糖値確定低血糖[j)] | | 4.0（16） | 7.7（31） | 7.2（29） |
| | | 23［4.4］ | 47［8.9］ | 77［14.4］ |

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数［単位時間あたりの発現件数/100 人・年］

a) 重大な低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、疑似低血糖又は推定症候性低血糖
b) 第三者の援助を必要とする低血糖が発現した場合
c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70mg/dL 以下の場合
d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70mg/dL 以下の場合
e) 被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70mg/dL 超の場合
f) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が 70mg/dL 以下と推定される場合）
g) レベル 1～3 の場合
h) 血糖値が 54mg/dL 未満の場合
i) 血糖値が 70mg/dL 未満かつ 54mg/dL 以上の場合
j) 重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56mg/dL 未満の場合

**4. 施設について**

本剤が適応となる患者の選択、投与継続/中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。治療対象となる肥満症以外での痩身・ダイエットなどを目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要であるため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

**① 施設について**

- 内科、循環器内科、内分泌内科、代謝内科又は糖尿病内科を標榜している保険医療機関であること。
- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症の病態、経過と予後、診断、治療（参考：高血圧治療ガイドライン、動脈硬化性疾患予防ガイドライン又は糖尿病診療ガイドライン及び肥満症診療ガイドライン、肥満症の総合的治療ガイド）を熟知し、本剤についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）の指導のもとで本剤の処方が可能な医療機関であること。
- 施設内に、以下の＜医師要件＞に掲げる各学会専門医いずれかを有する常勤医師が 1 人以上所属しており、本剤による治療に携われる体制が整っていること。また、以下の＜医師要件＞に掲げる各学会専門医のうち、自施設に所属していない専門医がいる場合は、当該専門医が所属する施設と適切に連携がとれる体制を有していること。
- 以下の＜医師要件＞に掲げる各学会のいずれかにより教育研修施設として認定された施設であること。
- 常勤の管理栄養士による適切な栄養指導を行うことができる施設であること。実施した栄養指導については診療録等に記録をとること。

＜医師要件＞

以下の基準を満たすこと。

- 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症の診療に 5 年以上の臨床経験を有していること。
  又は
  医師免許取得後、満 7 年以上の臨床経験を有し、そのうち 5 年以上は高血圧、脂質異常又は 2 型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。

- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病を有する肥満症の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医を有していること。
  - 日本循環器学会
  - 日本糖尿病学会
  - 日本内分泌学会

  なお、日本肥満学会の専門医を有していることが望ましい。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務などを速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

- 医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項に記載された副作用や、使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

## 5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてを満たす肥満症患者であることを確認する。

1　最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれか 1 つ以上の診断がなされ、かつ以下を満たす患者であること。

- 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（注 1）を有する。
- BMI が 35 kg/m$^2$ 以上

（注 1）肥満症に関する健康障害（4382 試験の組入れ基準とされた健康障害）

（1）耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常など）（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　高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドラインを参考に、適切な食事療法・運動療法に係る治療計画を作成し、本剤を投与する施設において当該計画に基づく治療を 6 ヵ月以上実施しても、十分な効果が得られない患者であること。また、食事療法について、この間に 2 ヵ月に 1 回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けた患者であること。なお、食事療法・運動療法関しては、患者自身による記録を確認する等により必要な対応が実施できていることを確認し、必要な内容を管理記録等に記録すること。

3　本剤を投与する施設において合併している高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病に対して薬物療法を含む適切な治療が行われている患者であること。本剤で治療を始める前に高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれか 1 つ以上に対して適切に薬物療法が行われている患者であること。

【投与の継続・中止について】

- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法を継続するとともに、2 ヵ月に 1 回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けたことが管理記録等で確認できること。
- 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 68 週間を超える使用経験はないことから、本剤の投与は最大 68 週間とすること。
- 本剤の投与開始にあたっては、本剤による治療計画を作成すること。作成にあたっては、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法の継続が必要であること、及び 68 週間後までに本剤を中止できるよう適切な指導が必要であることに留意すること。
- 本剤投与開始後、毎月、体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を 3～4 ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。
- 本剤を 3～4 ヵ月間投与して減量効果が認められた場合、その後も 2～3 ヵ月に 1 回以上、体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分となった場合には本剤の投与中止を検討すること。

・ 十分な減量効果が認められた場合（臨床試験では 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合が主要評価項目の 1 つとされた）には、投与継続の必要性を慎重に判断し、投与開始から 68 週を待たずに本剤の中止と食事療法・運動療法のみによる管理を考慮すること。本剤中止後に肥満症の悪化が認められた場合は、本剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法（2 ヵ月に 1 回以上の管理栄養士による栄養指導を含む）が実施できているかを確認し、当該計画に基づく治療を原則として 6 ヵ月以上実施しても必要な場合に限って本剤を投与すること。なお、本剤中止後に一定期間患者の状態を確認し、肥満に関連する健康障害の増悪が認められ、やむを得ず 6 ヵ月を待たずに投与再開を検討する場合には、その必要性について十分に検討し治療計画を作成したうえで本剤の投与を再開すること。

## 6. 投与に際して留意すべき事項

1) 下記の該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから投与を行わないこと。
   - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
   - 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者
   - 2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合
2) 妊婦、妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。また、2 ヵ月以内に妊娠を予定する女性では本剤の投与を中止すること。
3) 下記に該当する患者に対する投与の必要性は、慎重に判断すること。
   - 膵炎の既往歴のある患者
   - 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
   - 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
     - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
     - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
     - 激しい筋肉運動
     - 過度のアルコール摂取者
   - 高齢者
4) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
5) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。ラット及びマウスにおける 2 年間がん原性試験において、臨床用量を下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 0.5 倍）で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。
6) 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。
7) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。
8) 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。
9) 胆嚢炎、胆石症等の急性胆道系疾患が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状や肝・胆道系酵素の異常がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。
10) 急激な血糖コントロールの改善に伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪があらわれることがあるので、注意すること。
11) 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事

している患者に投与するときには注意すること。

12) 本剤は肥満症治療薬であり、効能又は効果以外の美容・痩身・ダイエットなどの目的では使用しないこと。
13) 本剤は肥満症治療薬であり、2 型糖尿病の治療を主たる目的として使用しないこと。
14) 本剤は血糖降下作用を有するが、インスリンの代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、インスリン依存状態の患者には投与しないこと。インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
15) 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等の GLP- 1 受容体に対するアゴニスト作用を有する薬剤と併用しないこと。本剤の処方にあたっては、他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤あるいはその他の GLP-1 受容体作動薬等が処方されていないことを確認すること。
16) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。2 型糖尿病を有する患者において両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
17) 2 型糖尿病を有する患者において、1.0mg を超えるセマグルチド（遺伝子組換え）皮下投与製剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
18) 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
    - 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
    - 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
    - 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
19) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
20) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

.


[1] 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.

[2] World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organisation Geneva, Switzerland. 2000.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Saab J, Salvatore SP. Evaluating the cause of death in obese individuals: a ten-year medical autopsy study. J Obes. 2015;695374.

[6] 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

[7] 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. 2022 年 12 月

[8] The Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. New Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan. Circ J. 2002;66(11):987-92.

[9] Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. Scandinavian journal of gastroenterology. 1996;31(7):665-70.

[10] 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.

[11] Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276(5):R1541-4.

[12] Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4382-9.