# 【ウゴービ】に関する費用対効果評価 [第2版]

【ノボノルディスクファーマ株式会社】 【2024年11月1日】 【2024年8月11日(第1版提出)】

# 【目次】

0	. 要旨	6
1	. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質	.13
	1.1 名称	. 13
	1.2 保険償還価格	.13
	1.3 治療効果のメカニズム	.13
	1.4 対象疾患	.13
	1.5 使用方法等	.15
	1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置付け	. 15
	1.7 主な有害事象	.16
	1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	.16
	1.8.1 主要国における評価の一覧表	.17
2	. 費用効果分析における分析条件の設定	. 24
	2.1 分析対象集団	. 24
	2.2 比較対照技術	. 24
	2.3 分析の立場と費用の範囲	. 24
	2.4 効果指標	. 24
	2.5 分析期間	. 24
	2.6 割引率	.25
	2.7 その他	.25
	2.8 分析条件の設定の要約	.25
3	. 追加的有用性	. 27
	3.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョン	.27
	3.2 システマティックレビューの結果	.28
	3.2.1 組み入れ基準、除外基準	.28
	3.2.2 レビュー方法	. 29
	3.2.3 使用したデータベース	.30
	3.2.4 使用した検索式	.30
	3.2.5 文献の質評価	.30
	3.2.6 SR の組み入れ結果	.32
	3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要	.47
	3.4 システマティックレビューのリサーチクエスチョン (異なる比較対照あるいは単群試験)	)
	[該当する場合のみ]	.52
	3.5システマティックレビューの結里(異なる比較対昭あるいは単選試験)「該当する場合	

のみ]	52
3.6 既存データの再解析 [該当する場合のみ]	52
3.7 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	52
3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	52
3.9 追加的有用性の有無に関する評価	52
4. 分析方法の詳細	55
4.1 分析方法	55
4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス	55
4.1.2 費用対効果の算出方法	55
4.1.3 モデルで使用した仮定	80
4.1.4 モデルで使用した健康状態の定義	81
4.2 分析で使用したパラメータ	81
4.2.1 有効性·安全性等のパラメータの詳細	97
4.2.2 QOL 値の詳細	98
4.2.3 費用のパラメータの詳細	106
5. 分析結果	124
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分	析) の結果. 124
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	124
5.1.2 感度分析	125
5.1.3 分析の妥当性の検討	144
5.1.4 分析結果の解釈	146
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	148
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	149
5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	149
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	149
6. 再分析用のデータ	150
7. 実施体制	151
8. 参考文献	152
9 別添	163

# <u>略語一覧</u>

略語	正式名 (英語もしくは他の外国語、日本語)		
ACS	acute coronary syndrome、急性冠症候群		
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu		
BMI	body mass index、体格指数		
CADTU	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health、カナダ		
CADTH	医薬品•医療機器審査機構		
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials		
CI	confidence interval、信頼区間		
СОМ	Core Obesity Model		
CQ	clinical question、クリニカルクエスチョン		
CVD	cardiovascular disease、循環器疾患		
DPC	Diagnosis Procedure Combination、診断群分類		
eGFR	epidermal growth factor receptor、推算糸球体濾過量		
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimensions 5 levels		
FAS	full analysis set、最大の解析対象集団		
HAS	Haute Autorité de Santé、フランス高等保健機構		
HbA1c	hemoglobin a1c		
HDL	high density lipoprotein、高比重リポタンパク質		
HRQOL	Health-related quality of life、健康関連 QOL		
ICD	international statistical classification of diseases and related		
ICD	health problems、国際疾病分類		
ICER	incremental cost-effectiveness ratio、增分費用効果比		
ICHUSHI	Igaku Chuo Zasshi、医学中央雑誌		
IPD	individual participant/patient data、個別被験者データ		
TOWIC	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im		
IQWiG	Gesundheitswesen、ドイツ医薬品質・効率性研究機構		
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line		
MI	Myocardial infarction、心筋梗塞		
N/A	not applicable 該当せず		
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease 非アルコール性脂肪性肝疾患		
NASH	nonalcoholic steatohepatitis 非アルコール性脂肪肝炎		
NGT	normal glucose tolerance 正常耐糖能		
NICE	ICE National Institute for Health and Care Excellence、英国国立区		

	療技術評価機構		
OSAS	obstructive sleep apnea、閉塞性睡眠時無呼吸症候群		
PAS	patient access scheme、患者アクセススキーム		
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee、オーストラリア医		
PDAC	薬品給付諮問委員会		
	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-		
PRISMA	Analyses、システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的		
	報告項目		
QALY	quality-adjusted life year、質調整生存年		
QOL	quality of life、生活の質		
RCT	randomized controlled trial、無作為化比較試験		
SAS	safety analysis set、安全性解析集団		
SBP	systolic blood pressure、収縮期血圧		
SMC	Scottish Medicines Consortium、スコットランド医薬品コンソーシアム		
SMR	Service Médical Rendu		
SR	systematic review、システマティックレビュー		
TIA	transient ischemic attack 一過性脳虚血発作		
UA	unstable angina pectoris、不安定狭心症		
WHO World Health Organization、世界保健機構			

# <u>0. 要旨</u>

評価対象技術	ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同 0.5mg SD、同 1.0mg SD、同 1.7mg SD、				
名 [1.1 節]	同 2.4mg SD				
	一般名:セマグルチド (遺伝子組換え)				
	他国の医療技術評価機関における評価結果のまとめ				
	国名	機関名	評価結果の有無		
		NICE	<u>推奨</u>		
			評価ステータス:最終ガイダンス		
			条件付き推奨		
			レビュー時の適応: 開始時の BMI が		
			30kg/m <sup>2</sup> 以上 (肥満)、または 1 つ以上の体		
			重に関連する健康障害を有する27kg/m <sup>2</sup> 以上		
			30kg/m <sup>2</sup> 未満 (過体重) の成人に対する、体		
			重減少や体重維持を含む体重管理のためのカ		
			ロリーを制限した食事および身体活動量の増加		
			に対する補助療法。		
諸外国の医療			SMC の制限: BMI 30kg/m²以上*で、1 つ以		
技術評価機関			上の体重に関連する健康障害を有する患者。患		
における評価	イギリ		者は Specialist Weight Management		
結果 [1.8節]	ス	SMC	Service を受ける必要がある。		
			*白人集団に比較して低い BMI でも肥満による		
			リスクがその集団と同等であることが知られてい		
			る少数の民族集団では、より低い BMI の閾値		
			が適している場合がある。		
			第 III 相試験では、食事と運動の補助療法とし		
			て、セマグルチドはプラセボと比較して		
			BMI30kg/m <sup>2</sup> 以上または 27kg/m <sup>2</sup> 以上で 1		
			つ以上の肥満に関連する健康障害を有する患		
			者において、体重が有意に減少することが示さ		
			<i>nt</i> =。		
			この通知は NHS Scotland 患者アクセススキ		
			ーム (PAS) 契約が承認され、決定の根拠とな		

			った費用対効果の結果が得られている場合、あ		
			るいは同等またはそれ以下の PAS/薬価の場合		
			にのみ適用される。		
	7 = >.		SMR: substantial		
	フラン    -	HAS	ASMR: V		
	ス		効率性評価: あり		
	ドイツ	IQWiG	評価なし		
	カナダ	CADTH	その他 (非推奨後、再申請中)		
	オーストラリア	PBAC	<u>非推奨</u>		
	肥満症(	肥満に起因	ないし関連する健康障害†を合併するか、その合	併が予測	
	され、医学	的に減量	を必要とする病態であり、疾患単位として取り扱う)	‡ を有す	
	る以下の	患者をそれ	ぞれ分析対象集団とする。		
	   (a) 2 型糖尿病を合併している肥満症患者				
\	(b) 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者				
分析対象集団	†健康障害の定義は肥満症診療ガイドライン 2022 に準ずる [1]。				
[2.1 節]	‡ただし、高血圧、脂質異常症または 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 27kg/m² 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 35kg/m²以上				
比較対照技術	分析対象集団(a)(b):食事療法·運動療法				
名 [2.2 節]	(評価対象	技術:セマ	グルチド+食事療法・運動療法)		
分析の立場と	ひたのさ	場:公的医	- (春の六個		
費用の範囲					
[2.3 節]	賃用の軋	囲:公的医	が、一般では、		
効果指標 [2.4	<b>新田軟件</b>	5年 (OAL)	V)		
節]	質調整生存年(QALY)				
分析期間 [2.5	生涯				
節]					
割引率 [2.6	費用・効果ともに年率 2%				
節]	貝用 沏米	こびら十学	2 70		

本分析では2つの対象集団 (2型糖尿病を合併している肥満症患者、2型糖尿病を合併していない肥満症患者)を設定したが、対象集団ごとにクリニカルクエスチョン (CQ)を構造化した。システマティックレビュー (SR)の CQを示す。

CQ1: <2 型糖尿病を合併している肥満症患者>

対象集団 (P): 2 型糖尿病を合併している肥満症患者 (日本人を含むアジア人集団)

<u>介入技術 (I)</u>: セマグルチド (ウゴービ皮下注)

比較対照技術 (C): 食事療法·運動療法

## <u>アウトカム (O)</u>:

- 有効性
  - ベースラインからの体重減少
  - 収縮期血圧 (SBP) の変化
  - 総コレステロール値の変化
  - 高比重リポタンパク質 (HDL) コレステロール値の変化
  - ヘモグロビン A1c (HbA1c) 値の変化

安全性

○ 有害事象

ーチクエスチョ 研

ン [3.1/3.3

システマティック

レビューのリサ

研究デザイン (S):無作為化比較試験 (RCT)

節]

CQ2: <2 型糖尿病を合併していない肥満症患者>

対象集団 (P): 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者 (日本人を含むアジア人集団)

<u>介入技術 (I)</u>: セマグルチド (ウゴービ皮下注)

比較対照技術 (C): 食事療法·運動療法

## <u>アウトカム (O)</u>:

- 有効性
  - ベースラインからの体重減少
  - o SBP の変化
  - 総コレステロール値の変化
  - HDLコレステロール値の変化
  - HbA1c値の変化
  - Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく) からの改善
- 安全性
  - 有害事象

\_[.;

	<u>研究デザイン (S)</u> :RCT		
システマティック レビュー結果の 概要 [3.2/3.4 節]	Embase、Cochra よび医学中央雑誌 11件、CQ2につい たため、同数の文献 果、CQ1については った。最終的に CQ1 験)が組み入れ基準	e Analysis and Retrieval System On-Line (MEDLINE)、 ine Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) お (ICHUSHI) のデータベース検索により CQ1 については合計 ては合計 13 件の文献を特定した。重複する文献は存在しなかっ がパー次スクリーニングの対象となった。一次スクリーニングの結 は 3 件、CQ2 については 4 件の文献が全文レビューの対象とな については 1 件、CQ2 については 1 件の文献 (1 つの臨床試 連を満たし、データ抽出の対象となった。特定された文献について グルチドの主要試験である STEP 6 試験に関する文献であった。 文献の内容  STEP 6 (NCT03811574)  Kadowaki et al. 2022 [2]  二重盲検 RCT  ・ 体重減少のための食事療法を試みても適切に管理できなかった経験を 1 回以上有すると自己申告した韓国の 18 歳以上および日本の 20 歳以上の成人  ・ BMI が 27kg/m² 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、もしくは BMI が 35kg/m² 以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害*を有する *健康障害は「肥満症診療ガイドライン 2016」に記載されているものとし、そのうちの 1 つは、高血圧または脂質異常症(または日本のみ高血圧、脂質異常症または 2 型糖尿病)のいずれかであること。	
	介入技術	セマグルチド (ウゴービ皮下注)を 0.25 mg より投与開始し、 4 週間ごとに 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg と漸増す る。	
	比較対照技術	プラセボ (食事療法・運動療法)	
	主要評価項目	最大の解析対象集団 (FAS) の 68 週時点のベースラインか	
		らの体重減少率 (%)	
間接比較の結果 [3.7節] 該当なし			

	☑ 追加的有用性が示されている □ 追加的有用性が示されていない □ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 □ その他( )
追加的有用性 の有無 [3.8 節]	<2型糖尿病を合併している肥満症>
	<2 型糖尿病を合併していない肥満症>
	本分析では、肥満症患者の自然歴、治療後の臨床経過をマルコフコホートモデル (Core Obesity Model:COM)を用いてモデル化した。COMには、患者の性別、年齢、および生理学的パラメータに基づいて肥満に関連する合併症リスクを予測するリスクエンジン(リスク方程式)が搭載されており、体重減少による健康状態の変化
費用対効果の 分析方法の概 要 [4.1.2 項、 4.2 節等]	がモデル化されている。肥満に関連する合併症として、2型糖尿病、循環器疾患、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)、人工膝関節置換術、高尿酸血症・痛風、非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD/NASH) とその末期段階としての慢性肝疾患 (非代償性肝硬変、肝細胞がん、肝移植)、閉経後子宮内膜がん、閉経後乳がん、および大腸がん等を考慮した。モデルのサイクルは、最初の1年間は3か月/1サイクル、2年目以降は計算効率を向上させるために1年/1サイクルとし、半サイクル補正を適用した。  COMには、18の主要な健康状態と2型糖尿病の寛解後の4つの健康状態が含まれている。さらに、ベースラインの併存疾患として、OSAS、高尿酸血症・痛風、および NAFLD/NASH の4 状態を考慮した。

	基本分析の結果、食事療法・運動療法に対するセマグルチドの増分費用効果比
	(ICER) は 9,524,287 円/QALY であった。
	<2型糖尿病を合併していない肥満症>
	基本分析の結果、セマグルチドに対する食事療法・運動療法の ICER は
	3,665,447 円/QALY であった。
	<2 型糖尿病を合併している肥満症>
	ロ ドミナント
	□ 効果が同等、かつ費用が削減
	□ 効果が同等、かつ費用が同等
	□ 200 万円/QALY 未満
	□ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満
	(200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満)
	□ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満
	(750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満)
	☑ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満
	(1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満)
	□ 1,000 万円/QALY 以上
ICER の所属す	(1,500 万円/QALY 以上)
る確率が最も高	□ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加
いと考える区間	□ その他( )
	<2 型糖尿病を合併していない肥満症>
	ロ ドミナント
	□ 効果が同等、かつ費用が削減
	□ 効果が同等、かつ費用が同等
	□ 200 万円/QALY 未満
	☑ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満
	(200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満)
	□ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満
	(750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満)
	□ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満
	(1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満)

口 1,000 万円/QALY 以上	
(1,500 万円/QALY 以上)	
□ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加	
その他(	)

## 1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質

1.1 名称

ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同 0.5mg SD、同 1.0mg SD、同 1.7mg SD、同 2.4mg SD

一般名:セマグルチド(遺伝子組換え)

### 1.2 保険償還価格

ウゴービ皮下注 0.25mg SD 原価計算方式 (A=5%)、加算係数 0、1,876 円

同 0.5mg SD 原価計算方式 (A=5%)、加算係数 0、3,201 円

同 1.0mg SD 原価計算方式 (A=5%)、加算係数 0、5,912 円

同 1.7mg SD 原価計算方式 (A=5%)、加算係数 0、7,903 円

同 2.4mg SD 原価計算方式 (A=5%)、加算係数 0、10,740 円

## 1.3 治療効果のメカニズム

本剤はヒトGLP-1アナログであり、本剤の薬理作用は「体重減少作用」である。GLP-1はエネルギー摂取の生理的調節因子であり、GLP-1 受容体はエネルギー摂取調節に重要な複数の脳領域に存在する。非臨床試験結果から、セマグルチドは視床下部および脳幹において食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域に発現する GLP-1 受容体に直接作用することが示唆される。また、セマグルチドは中隔、視床および扁桃体を含む脳領域における直接的・間接的作用を介して、報酬系にも作用する可能性が示唆されている[3]。

肥満の外国人被験者を対象に、セマグルチド 2.4 mg (20 週間投与) が胃内容排出、エネルギー摂取量、食欲および食事に対する渇望に与える影響を検討した第一相臨床試験では、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意なエネルギー摂取量の低下が認められた。さらに、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群では食欲が抑制され、食事に対する渇望の頻度と強さが減少したことからも、本剤の中枢神経における食欲制御のメカニズムが支持された[4]。

#### 1.4 対象疾患

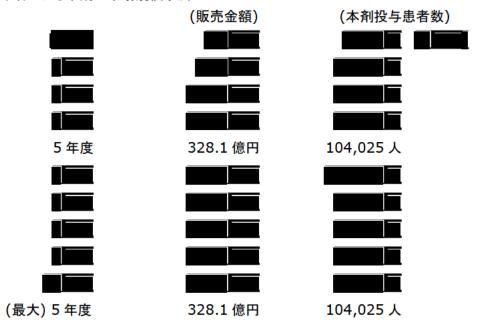
本品の効能または効果は、以下の通りである (添付文書より抜粋)

## 肥<u>満症</u>

ただし、高血圧、脂質異常症または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 27kg/m<sup>2</sup>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 35kg/m<sup>2</sup>以上

製造販売業者による本剤の市場規模予測



肥満は、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、OSAS、変形性関節症、NAFLD/NASH\*、心筋梗塞、脳卒中等を含む深刻な疾患の発症の危険因子として知られている。そのため、世界保健機構 (WHO) を含む国際団体・機関が肥満を疾患として定義している。国民健康・栄養調査(2019年)では、成人男性の33.0%および成人女性の22.3%が肥満(BMI 25kg/m²)であると報告されている。肥満者の割合が最も大きい年齢階級は、男性では40歳代(39.7%)と50歳代(39.2%)、女性では60歳代(28.1%)であった[5]。

\*日本消化器病学会より NAFLD/NASH の用語は MASLD (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease)/MASH (metabolic dysfunction associated steatohepatitis) と名称変更されているが、COM 固有の名称として本報告書では NAFLD/NASH で統一する。

日本肥満学会は治療ガイドライン (以下、肥満症診療ガイドライン 2022) で「肥満」と「肥満症」を区別し、「肥満症」を医学的な減量治療が必要な疾患単位として定義している。日本人を含む東アジア人は、内臓脂肪を蓄積しやすい民族的特性を有しており、軽度の肥満であっても肥満に関連する健康障害を合併するリスクが増加することが知られている。このため国際的に一般的な肥満の BMI 基準 (BMI 30kg/m²以上) とは異なる基準が議論されてきた。以上の点を踏まえ、肥満症の診断基準は、脂肪が過剰に蓄積し BMI 25kg/m²以上であり、かつ肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、内臓脂肪型肥満である場合と定義されている。肥満症の治療は、食事、運動療法が基本である。しかし、一定期間の食事、運動療法を実施しても、減量目標を達成できない、または健康障害の改善が不十分な場合には、薬物療法の併用が検討される。肥満症治療薬の適応基準として、肥満症診療ガイドライン 2022 では以下の条件を提案している。

- BMI 25kg/m<sup>2</sup>以上かつ肥満に起因する何らかの健康障害を2つ以上合併する
- BMI 35kg/m<sup>2</sup>以上かつ肥満に起因する何らかの健康障害を1つ以上合併する

#### 1.5 使用方法等

## 表 1-1. セマグルチドの使用方法等

投与経路 (形態)	注射薬 (皮下注射)	
投与方法	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 および 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。	
投与頻度	1日1回	
平均的な投与期間 (あるい	週1回	
はサイクル数)		
治療期間	最大 68 週 (最適使用推進ガイドライン)	

#### 1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置付け

肥満に対する治療について、5~10%の体重減少によって肥満に関連する合併症を改善することで、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[6, 7]。治療は食事療法およ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、体重減少の達成と維持が困難な場合が多いことから、海外の診療ガイドラインでは、生活習慣の改善で十分な肥満改善効果がみられない場合には、薬物療法を考慮するとされている[8, 9]。

本邦でも、食事療法、運動療法および行動療法からなる生活習慣の改善では十分な効果がみられない場合に薬物療法を考慮するとされているが、本邦で肥満症治療薬として利用可能な肥満症治療薬は限られている。他の治療選択肢として外科療法もあるが、その適応は内科的治療で効果不十分な BMI 35kg/m²以上の肥満症患者で、糖尿病、高血圧、脂質異常症等を合併する場合等であり、施設基準・医師要件等から実施施設も限られている。このような状況を鑑み、肥満症に対する薬物治療の新たな選択肢として本剤の開発が行われた。

1.4 項に示した通り、肥満症診療ガイドライン 2022 での薬物治療の適応基準の 1 つは、「BMI 25 kg/m²以上かつ肥満に起因する何らかの健康障害を 2 つ以上合併する」とされている。BMI増加と、肥満に関連する合併症数および死亡率増加に関連が認められており、肥満に関連する合併症の数および死亡率は BMI が 27 kg/m²を超えると増加する傾向が認められている[10-12]。さらに、BMI が 27 kg/m²以上の日本人肥満成人では、心血管系リスク因子が高くなることが示唆されている[13, 14]。以上の報告等を踏まえると、肥満症患者のうち、合併症を有し、かつ BMI が 27 kg/m²以上の集団では薬物治療の介入の重要性がより高いと考えられ、

本剤の臨床試験での BMI の基準は 27 kg/m<sup>2</sup> 以上とした。

本剤の臨床試験において、本剤投与により臨床的に意味のある体重減少が示され、血糖、血圧および脂質パラメータの改善が認められた。また、安全性プロファイルは、2型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と同様であった。以上より、本剤は、肥満症治療におけるアンメットメディカルニーズに対応し、肥満症患者に対する治療薬として有用であると考える。

### 1.7 主な有害事象

国際共同第 III 相試験において、本剤群で最も高頻度に発現した有害事象は、胃腸障害に関する事象であった。胃腸障害の発現はプラセボ群と比較して本剤群で多く認められているが、重症度および転帰を含め、本剤の胃腸障害に関する安全性プロファイルは、2 型糖尿病に対する既存のセマグルチド製剤と類似しており、臨床的に問題となるような新たな懸念は認められなかった。肥満症を対象とした臨床試験においても本剤投与時に投与中止に至った胃腸障害および重度の胃腸障害が認められているため、既存のセマグルチド製剤と同様に、本剤においても添付文書における注意喚起(「胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合は減量または漸増の延期を検討すること」等)に従って本剤を使用することとする。

本剤の既承認適応症 (2 型糖尿病) を考慮すると、低血糖は注目すべき有害事象である。国際共同第 III 相試験では、2 型糖尿病を有しない患者において、低血糖の発現がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められなかった。2 型糖尿病を有する患者における低血糖の発現状況から、既存のセマグルチド製剤と比較して、肥満症患者において本剤投与時に低血糖のリスクが増加する傾向は認められなかった。これらの結果を鑑み、既存のセマグルチド製剤と同様に、本剤においても低血糖に関して添付文書において適切な注意喚起 (「低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取する等適切な処置を行うこと。」等) を行った上で、本剤を使用することとする。

#### 1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

主要 6 カ国 7 医療技術評価機関におけるセマグルチドの評価結果について調査し、主要国の評価結果 (表 1-2)、費用対効果評価結果の有無(表 1-3)、および費用対効果評価の実施が確認された国における分析枠組みと評価結果を含む詳細(表 1-4~1-8)としてまとめた。

# 1.8.1 主要国における評価の一覧表

# 表 1-2. 主要国の医療技術評価機関における評価

<b>园</b> 夕	機関名	57./开4+ 用	リスト価格
国名	名   機関名     評価結果		(現地通貨建)
	NICE		2.4mg:
			£175.80、
			1.7mg:
		<u>推奨</u>	£124.53、
	NICL	評価ステータス: 最終ガイダンス	0.25mg、0.5mg
			および 1.0mg:
			£73.25 (1 pack
			あたり、VAT除く)
		条件付き推奨	
		レビュー時の適応: 開始時の BMI が	
	SMC	30kg/m <sup>2</sup> 以上 (肥満)、または 1 つ以上の体	
		重に関連する健康障害を有する 27kg/m <sup>2</sup> 以	
		上 30kg/m <sup>2</sup> 未満 (過体重) の成人に対す	
		る、体重減少や体重維持を含む体重管理のた	
イギリス		めのカロリーを制限した食事および身体活動	
		量の増加に対する補助療法。	
		SMC の制限: BMI 30kg/m²以上*で、1つ	
		以上の体重に関連する健康障害を有する患	
		者 。 患 者 は Specialist Weight	Cost per year:
		Management Service を受ける必要があ	£952
		<b>る</b> 。	
		*白人集団に比較して低い BMI でも肥満によ	
		るリスクがその集団と同等であることが知られ	
		ている少数の民族集団では、より低い BMI の	
		閾値が適している場合がある。	
		第 III 相試験では、食事と運動の補助療法とし	
		て、セマグルチドはプラセボと比較して BMI	
		30kg/m <sup>2</sup> 以上または 27kg/m <sup>2</sup> 以上で 1 つ	
		以上の肥満に関連する健康障害を有する患者	
		において、体重が有意に減少することが示され	

国名	機関名	評価結果		スト価格	
		<i>t</i> =0			
		この通知は NHS Scotland PAS 契約が承認			
		され、決定の根拠となった費用対効果の結果			
		が得られている場合、あるいは同等またはそ			
		れ以下の PAS/薬価の場合にのみ適用され			
		る。			
		SMR:substantial			
フランス	HAS	ASMR:V			
		効率性評価:あり			
ドイツ	IQWiG	<u>評価なし</u>			
カナダ	CADTH	その他(非推奨後、再申請中)	Cost	per	28
717.75	CADIN	<u>ていに(</u> 介性类体、丹甲語中)	days:	\$363.5	51
オーストラリア	PBAC	<u>非推奨</u>			

ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu; BMI: 体格指数; CADTH: Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; HAS: Haute Autorité de Santé; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PAS: patient access scheme; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium; SMR: Service Médical Rendu; VAT: value added tax.

## 1.8.2 各国における費用対効果評価の詳細

#### 1.8.2.1 評価の有無の一覧

## 表 1-3. の各国の評価の有無

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり
	SMC	あり
フランス	HAS	あり
ドイツ	IQWiG	評価なし
カナダ	CADTH	あり
オーストラリア	PBAC	あり

CADTH: Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; HAS: Haute Autorité de Santé; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium.

## 1.8.2.2 評価結果の詳細

# 表 1-4. イギリス (イングランド、ウェールズ) の評価結果の詳細

国名	イギリス (イングランド、ウェールズ)
機関名	NICE
評価結果の URL	https://www.nice.org.uk/guidance/ta875
等	
評価対象技術	セマグルチド
評価結果	推奨
条件付き推奨の	
場合は、その条	
件の詳細	
	1. BMI が 30kg/m²以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
評価対象疾患	肥満
計画对象秩忠	2. BMI が 35kg/m <sup>2</sup> 以上で非糖尿病性高血糖および心血管疾患に高いリ
	スクをもつ肥満
	成人および 12 歳以上の青年に対し、セマグルチド 0.25mg から投与を開始
使用方法	し、週 1 回皮下注射する。その後は 4 週間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、
使用力法	1.7mg および 2.4mg の順に増量し、17 週目以降は 2.4mg を週 1 回皮下
	注射する。
比較対照	1. 体重管理、食事療法・運動療法
比較別照	2. Liraglutide (Saxenda) および体重管理、食事療法・運動療法の併用
	1. 企業: £14,827 per QALY gained
主要な ICER の	ERG: £16,337 per QALY gained
値	2. 企業: dominant
	ERG: £600 per QALY gained

BMI: 体格指数; ERG: Evidence Review Group; ICER: 增分費用効果比; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; QALY: 質調整生存年; URL: uniform resource locator.

# 表 1-5. イギリス (スコットランド) の評価結果の詳細

国名	イギリス (スコットランド)
機関名	SMC
評価結果の URL 等	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines- advice/semaglutide-wegovy-full-smc2497/
評価対象技術	セマグルチド
評価結果	条件付き推奨

	レビュー時の適応:開始時の BMI が 30kg/m <sup>2</sup> 以上 (肥満)、または
	1 つ以上の体重に関連する健康障害を有する 27kg/m² 以上
	30kg/m <sup>2</sup> 未満 (過体重) の成人に対する、体重減少や体重維持を含
	む体重管理のためのカロリーを制限した食事および身体活動量の増加
	に対する補助療法。
	SMC の制限: BMI30kg/ $m^2$ 以上 $*$ で、 $1$ つ以上の体重に関連する健
	康障害を有する患者。患者は Specialist Weight Management
	Service を受ける必要がある。
条件付き推奨の場合	*白人集団に比較して低い BMI でも肥満によるリスクがその集団と同
は、その条件の詳細	等であることが知られている少数の民族集団では、より低い BMI の閾
	値が適している場合がある。
	第 III 相試験では、食事と運動の補助療法として、セマグルチドはプラ
	セボと比較して BMI30kg/m² 以上または 27kg/m² 以上で 1 つ以上
	の肥満に関連する健康障害を有する患者において、体重が有意に減少
	することが示された。
	この通知は NHS Scotland PAS 契約が承認され、決定の根拠となった
	費用対効果の結果が得られている場合、あるいは同等またはそれ以下
	の PAS/薬価の場合にのみ適用される。
三二十五十 中	BMI が 30kg/m²以上の 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有す
評価対象疾患	る肥満
	セマグルチド 0.25mg から投与を開始し、週 1 回皮下注射から投与を
<b>法</b> 田士计	開始する。その後は 4 週間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg お
使用方法	よび 2.4mg の順に増量し、以降 17 週目以降は 2.4mg を週 1 回皮
	下注射する。
比較対照	食事療法・運動療法
主要な ICER の値	£13,512 per QALY (基本分析)

BMI: 体格指数; ICER: 增分費用効果比; PAS: patient access scheme; QALY: 質調整生存年; SMC: Scottish Medicines Consortium; URL: uniform resource locator.

## 表 1-6. フランスの評価結果の詳細

国名	フランス
機関名	HAS
評価結果の URL 等	https://www.has-sante.fr/jcms/p 3398698/en/wegovy-semaglutide-obesite
評価対象技術	セマグルチド

	SMR: substantial
評価結果	ASMR: V
	効率性評価: あり
条件付き推奨の場合	
は、その条件の詳細	
	十分な食事管理の効果が得られない (6 か月間の体重減少が 5%未
	満)、BMI が 35kg/m² 以上で 65 歳以下の成人患者。食事療法・運動
	療法を併用する。
	医療経済評価では以下の STEP 1 試験の集団が基になった。
評価対象疾患	
	自己申告による体重管理のための食事療法の失敗歴が少なくとも1回
	あり、初期の BMI が 30kg/m²以上 (肥満) または 27kg/m²以上
	30 kg/m <sup>2</sup> 未満 (過体重) で体重に関連する合併症 (血糖異常
	[pre-diabetes または 2 型糖尿病]、高血圧、脂質異常症、閉塞性睡
	眠時無呼吸症候群、または心血管疾患) が少なくとも 1 つある成人。
	0.25mg から開始し、4 週間隔で、週 1 回 0.5mg、1.0mg、1.7mg
使用方法	および 2.4mg の順に増量する。週 1 回 2.4mg の維持量とし、
	2.4mg を超える用量は推奨しない。
比較対照	食事療法·運動療法
主要な ICER の値	企業提出 €58,677 per QALY

ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu; BMI: 体格指数; HAS: Haute Autorité de Santé; ICER: 增分費用効果比; QALY: 質調整生存年; SMR: Service Médical Rendu.

## 表 1-7. カナダの評価結果の詳細

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果の URL 等	https://www.cadth.ca/semaglutide-1
評価対象技術	セマグルチド
評価結果	その他 (非推奨後、再申請中)
条件付き推奨の場合	
は、その条件の詳細	
評価対象疾患	1. Health Canada indication: 開始時の BMI が 30 kg/m²以上
	(肥満) もしくは高血圧、2 型糖尿病、脂質異常症、OSAS 等の肥

	満の合併症を1つ以上有する初期27 kg/m²以上(過体重)の
	成人患者の食事療法・運動療法の補助療法
	2. Reimbursement request:開始時の BMI が 35 kg/m² 以上で
	pre-diabetes の成人患者の食事療法・運動療法の補助療法
	セマグルチドを、週 1 回 0.25mg から投与を開始し、4 週間ごとに 0.5
	mg (5 週目から 8 週目)、1.0mg (9 週目から 12 週目)、1.7mg (13
使用方法	週目から 16 週目) で増量する。それ以降、毎週 2.4mg の維持量を
使用力本	継続する。維持量の投与から 12 週間後 (治療開始後 28 週間) に患
	者の体重が少なくとも 5%減少していない場合、治療の中止が提案さ
	れる。
比較対照	標準治療(食事療法・運動療法の定義は1日500キロカロリーの不足
LL #X 列 #R	かつ 1 週間当たり 150 分の運動)
	• \$204,928 per QALY (基本分析/Reimbursement request)
主要な ICER の値	• \$223,572 per QALY (シナリオ分析/Health Canada
	indication)

BMI: 体格指数; CADTH: Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; ICER: 增分費用効果比; QALY: 質調整生存年; URL: uniform resource locator.

# 表 1-8. オーストラリアの評価結果の詳細

国名	オーストラリア
機関名	PBAC
評価結果の URL 等	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-
計画和来の OKL 寺	meetings/psd/2023-11/files/semaglutide-psd-nov-2023.pdf
評価対象技術	セマグルチド
評価結果	非推奨
条件付き推奨の場合	
は、その条件の詳細	
	BMI が 40kg/m² 以上および体重に関連する 2 つの併存疾患を有し、
	閉塞性睡眠時無呼吸症候群、変形性膝関節症または pre-diabetes の
評価対象疾患	うち少なくとも 1 つの確定診断がある成人患者。ただし、糖尿病患者を
	除く。患者は、過去 12 か月間に生活習慣に基づく適切な体重管理指導
	を受けている必要があった。
体用 <b>大</b> 注	セマグルチド皮下注射を週に1回行う。推奨開始用量は0.25mg で、4
使用方法	週間ごとに 0.5mg、1mg、1.7mg、その後維持用量として 2.4mg ま

	で段階的に増量する。個別に調整された臨床的に適切な体重管理プロ
	グラムと組み合わせて使用する。
比較対照	プラセボ (個別に調整された臨床的に適切な体重管理プログラムと組
	み合わせて使用する)。
主要な ICER の値	企業再提出: \$25,000 to < \$35,000 per QALY gained

BMI: 体格指数; ICER: 增分費用効果比; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;

QALY: 質調整生存年; URL: uniform resource locator.

## 2. 費用効果分析における分析条件の設定

#### 2.1 分析対象集団

- 分析対象集団は肥満症 (肥満に起因ないし関連する健康障害†を合併するか、その合併が 予測され、医学的に減量を必要とする病態であり、疾患単位として取り扱われるもの)‡ を有 する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。
  - (a) 2 型糖尿病を合併している肥満症患者
  - (b) 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者

†健康障害の定義は「肥満症診療ガイドライン 2022」に準ずる[1]。

‡ただし、高血圧、脂質異常症または 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 27kg/m<sup>2</sup>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 35kg/m<sup>2</sup>以上

## 2.2 比較対照技術

費用対効果評価専門組織 I で決定した分析枠組みに基づき、食事療法・運動療法を比較対照技術とした。根拠は以下の通りである。

「肥満症診療ガイドライン 2022」によると、肥満症における基本的な治療法は食事療法・運動療法をはじめとした生活習慣改善であるが、これらの治療法で減量効果が不十分な場合に薬物療法や外科治療が行われる[1]。ウゴービの添付文書では、効能または効果は「肥満症。ただし、高血圧、脂質異常症または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(後略)」であり、重要な基本的注意として、「本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること」とされている[15]。以上から、比較対照技術は食事療法・運動療法とすることが適当である。

#### 2.3 分析の立場と費用の範囲

中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第 3 版 [16] (以下、分析ガイドライン) に則り、本分析は公的医療の立場で実施し、公的医療費のみを考慮した。

### 2.4 効果指標

分析ガイドライン [16] に則り、分析対象集団の生存年および健康関連 quality of life (HRQOL) に対する影響を測定するために本分析では効果指標を QALY とした。

#### 2.5 分析期間

分析ガイドライン [16] に則り、セマグルチドの費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い期間として、分析期間は生涯とした。

#### 2.6 割引率

分析ガイドライン [16] に則り、費用および効果ともに年率 2%の割引率を適用した。

## 2.7 その他

食事療法・運動療法の詳細については「最適使用推進ガイドライン セマグルチド (遺伝子組換え)」5.投与対象となる患者 2 [17] に基づき、費用対効果の推計にあたっては、日本における診療実態 (継続率等) や治療効果を反映した。

## 2.8 分析条件の設定の要約

本分析条件の設定を以下に要約する。

表 2-1. 分析条件の要約

項目	設定	
	肥満症 (肥満に起因ないし関連する健康障害†を合併するか、その	
	合併が予測され、医学的に減量を必要とする病態であり、疾患単位	
	として取り扱われるもの)‡ を有する以下の患者をそれぞれ分析対	
	象集団とする。	
	(a) 2 型糖尿病を合併している肥満症患者	
	(b) 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者	
分析対象とする集団	†健康障害の定義は「肥満症診療ガイドライン 2022」に準ずる[1]。	
	+ただし、高血圧、脂質異常症または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 27kg/m <sup>2</sup> 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 35kg/m²以上	
比較対照技術	分析対象集団(a)(b):食事療法·運動療法	
10 +X >) ##1X PP	(評価対象技術:セマグルチド+食事療法・運動療法)	
	「肥満症診療ガイドライン 2022」によると、肥満症における基本的な	
	治療法は食事療法・運動療法をはじめとした生活習慣改善である	
比較対照を選定した理由	が、これらの治療法で減量効果が不十分な場合に薬物療法や外科	
	治療が行われる [1]。ウゴービの添付文書では、効能または効果は	
	「肥満症。ただし、高血圧、脂質異常症または 2 型糖尿病のいずれ	

項目	設定
	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 (後略)」であり、重要な基本的注意とし
	て、「本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること」とされている
	[15]。以上から、比較対照技術は食事療法・運動療法とすることが
	適当である。
分析の立場と費用の範囲	分析の立場:公的医療の立場
万何の立物と其用の範囲	費用の範囲:公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用、効果ともに年率 2%
	食事療法・運動療法の詳細については「最適使用推進ガイドライン
その他	セマグルチド (遺伝子組換え)」5.投与対象となる患者 2 [17] に
	基づき、費用対効果の推計にあたっては、日本における診療実態
	(継続率等) や治療効果を反映した。

BMI: Body Mass Index; QALY: 質調整生存年.

## 3. 追加的有用性

セマグルチドの食事療法・運動療法に対する追加的有用性を評価することを目的として、SR を実施し、必要なエビデンスを特定・要約した。費用対効果評価専門組織で決定された分析の枠組みに沿って SR の CQ に基づく PICOS や組み入れ基準を作成した。なお、セマグルチドには、同一の一般名にて複数の適応の異なる製品が存在する。本報告書内で特に注釈なくこの一般名を用いる場合は、対象品目である「ウゴービ皮下注」を指すものとする。

## 3.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョン

費用対効果評価専門組織で合意された分析の枠組みに従い、対象集団 (P)、介入技術 (I)、 比較対照技術 (C)、アウトカム (O)、研究デザイン (S) のフレームワークに沿って CQ を構造 化した。アウトカムはセマグルチドの日本を含む国際共同第 III 相試験 (STEP 6 試験) におけ る主要評価項目および副次的評価項目を参照した。本分析では 2 つの対象集団 (2 型糖尿病を 合併している肥満症患者、2 型糖尿病を合併していない肥満症患者) を設定したが、対象集団ご とに CQ を構造化した(表 3-1、表 3-2)。

表 3-1. SR の CQ1 (2 型糖尿病を合併している肥満症患者)

PICOS	内容
対象集団 (P)	2 型糖尿病を合併している肥満症患者 (日本人を含むアジア人集団)
介入技術 (I)	セマグルチド (ウゴービ皮下注)
比較対照技術 (C)	食事療法・運動療法
アウトカム (0)	有効性
	• ベースラインからの体重減少
	• SBP の変化
	• 総コレステロール値の変化
	• HDLコレステロール値の変化
	• HbA1c 値の変化
	安全性
	• 有害事象
研究デザイン (S)	無作為化比較試験

CQ: クリニカルクエスチョン; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; SBP: 収縮期血圧; SR: システマティックレビュー.

表 3-2. SR の CQ2 (2 型糖尿病を合併していない肥満症患者)

PICOS	内容	
対象集団 (P)	2 型糖尿病を合併していない肥満症患者 (日本人を含むアジア人集団)	

PICOS	内容	
介入技術 (I)	セマグルチド (ウゴービ皮下注)	
比較対照技術 (C)	食事療法・運動療法	
アウトカム (O)	有効性	
	• ベースラインからの体重減少	
	• SBP の変化	
	• 総コレステロール値の変化	
	<ul><li>HDLコレステロール値の変化</li></ul>	
	• HbA1c 値の変化	
	Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく)	
	からの改善	
	安全性	
	• 有害事象	
研究デザイン (S)	RCT	

CQ: クリニカルクエスチョン; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; SBP: 収縮期血圧; SR: システマティックレビュー.

## 3.2 システマティックレビューの結果

## 3.2.1 組み入れ基準、除外基準

3.1 節の CQ に基づき、組み入れ基準および除外基準を表 3-2、表 3-3 の通りに設定した。 文献検索終了時点は、分析枠組みが決定された後から製造販売業者による分析提出までの一 時点に定めることと規定されているため [16]、中医協費用対効果専門組織 I の終了後に分析 枠組みの内示が発出された 2024 年 2 月末までを検索期間とした。

表 3-2. CQ1 の組み入れ基準、除外基準

PICOST	組み入れ基準	除外基準
対象集団 (P)	2 型糖尿病を合併している肥満症患	日本人を含むアジア人集団以外の
	者	集団
介入技術 (I)	セマグルチド (ウゴービ皮下注)	なし
比較対照技術 (C)	食事療法•運動療法	なし
アウトカム (0)	有効性	
	<ul><li>ベースラインからの体重減少</li></ul>	
	<ul><li>SBP の変化</li></ul>	なし
	<ul><li>総コレステロール値の変化</li></ul>	
	<ul><li>HDLコレステロール値の変化</li></ul>	

	● HbA1c 値の変化		
	安全性		
	• 有害事象		
研究デザイン (S)	RCT	なし	
<b>本共長書物間 (T)</b>	データベースの収蔵開始から 2024	+1	
文献検索期間 (T)	年 2 月	なし	

CQ: クリニカルクエスチョン; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; SBP: 収縮期血圧; SR: システマティックレビュー.

表 3-3. CQ2 の組入れ基準、除外基準

PICOST	組み入れ基準	除外基準	
対象集団 (P)	2 型糖尿病を合併していない肥満症	日本人を含むアジア人集団以外の	
对家来四 (F)	患者	集団	
介入技術 (I)	セマグルチド (ウゴービ皮下注)	なし	
比較対照技術 (C)	食事療法•運動療法	なし	
	有効性		
	<ul><li>ベースラインからの体重減少</li></ul>		
	• SBP の変化		
	<ul><li>総コレステロール値の変化</li></ul>		
	<ul><li>HDLコレステロール値の変化</li></ul>		
アウトカム (0)	• HbA1c 値の変化	なし	
	Pre-diabetes (American		
	Diabetes Association 基準		
	に基づく) からの改善		
	安全性		
	• 有害事象		
研究デザイン (S)	RCT	なし	
立計及売期間 (T)	データベースの収蔵開始から 2024	<i>t</i> s1	
文献検索期間 (T)	年 2 月	なし	

CQ: クリニカルクエスチョン; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; RCT: 無作為化比較試験; SBP: 収縮期血圧; SR: システマティックレビュー.

## 3.2.2 レビュー方法

表 3-2 で設定した組入れ基準、除外基準に基づき実施した SR の過程を以下に示す。

1. 範囲の設定と検索語の決定とデータベース検索

- 2. データベース検索および表題・要旨・全文のスクリーニング
- 3. アウトカム等のデータの抽出

1 の過程では、文献検索期間の設定および検索語を決定し、それに従い、データベース検索を実施した。

2 の過程では、まず一次スクリーニングとして、独立した 2 名のレビュワーが組み入れ基準および除外基準に従い、データベース検索で得られた全文献の表題と要旨から適格性を評価した。次に二次スクリーニングとして、独立した 2 名のレビュワーが一次スクリーニングで組み入れられた文献の全文を確認し、内容を評価した。一次・二次スクリーニングで 2 名のレビュワー間で組み入れに対する見解の違い等が発生した場合、独立した第三者のレビュワーが文献の適格性を判断した。

3 の過程では、まず 1 名のレビュワーが CQ に沿って各文献の書誌情報、患者特性、アウトカムを抽出し、次にもう 1 名のレビュアーがその抽出された情報を確認した。なお、1 つの臨床試験に対し複数の文献が公表されている場合は、同じ臨床試験で報告されたものとして扱った。

上記、スクリーニングおよび抽出された情報は Microsoft Excel 365 によって管理した。

#### 3.2.3 使用したデータベース

文献検索には OVID SP のプラットフォームを使用した。Cochrane [18] および NICE によって推奨されている以下のデータベースを使用した。

- MEDLINE
- Embase
- CENTRAL

また、日本の文献を検索するために ICHUSHI のデータベースも使用した。

#### 3.2.4 使用した検索式

SR で使用した検索式は別添した (別添 9.1)。

#### 3.2.5 文献の質評価

3.2.2 項のレビュー方法によって組み入れられた文献を NICE 等で報告されている評価尺度 を用いてバイアスリスクを評価した。RCT の質については NICE の単一技術評価テンプレートの評価尺度を用いた (表 3-4) [19-21]。

表 3-4. 臨床試験の質評価テンプレート

Question	Trial 1	Trial 2	Trial X
Was randomization carried out appropriately?	(yes / no / not clear	(yes / no / not	(yes / no / not
	/ Not applicable)	clear / N/A)	clear/ N/A)
Was the concealment of treatment allocation adequate?	(yes / no / not clear	(yes / no / not	(yes / no / not
	/ N/A)	clear / N/A)	clear / N/A)
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	(yes / no / not clear	(yes / no / not	(yes / no / not
	/ N/A)	clear / N/A)	clear / N/A)
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	(yes / no / not clear	(yes / no / not	(yes / no / not
	/ N/A)	clear / N/A)	clear / N/A)
Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?	(yes / no / not clear	(yes / no / not	(yes / no / not
	/ N/A)	clear / N/A)	clear / N/A)
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	(yes / no / not clear	(yes / no / not	(yes / no / not
	/ N/A)	clear / N/A)	clear / N/A)
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)

N/A: not applicable.

### 3.2.6 SR の組み入れ結果

MEDLINE、Embase、CENTRAL および ICHUSHI のデータベース検索により CQ1 については合計 11 件、CQ2 については合計 13 件の文献を特定した。重複する文献は存在しなかったため、同数の文献が一次スクリーニングの対象となった。一次スクリーニングの結果、CQ1 については 3 件、CQ2 については 4 件の文献が全文レビューの対象となった。最終的に CQ1 については 1 件、CQ2 については 1 件の文献(1 つの臨床試験)が組み入れ基準を満たし、データ抽出の対象となった。特定された文献については日本におけるセマグルチドの主要試験であるSTEP 6 試験に関する文献であった。STEP 6 試験は製造販売業者によって実施された試験であるため、IPD の利用が可能であった。そのため、STEP 6 試験の個別被験者データ (IPD) もデータ抽出の対象とした。

SR の各段階で組み入れおよび除外の対象となった試験の数は、The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews (PRISMA) が推 奨するフローチャートを用い、図 3-1、図 3-2 に示す [22]。

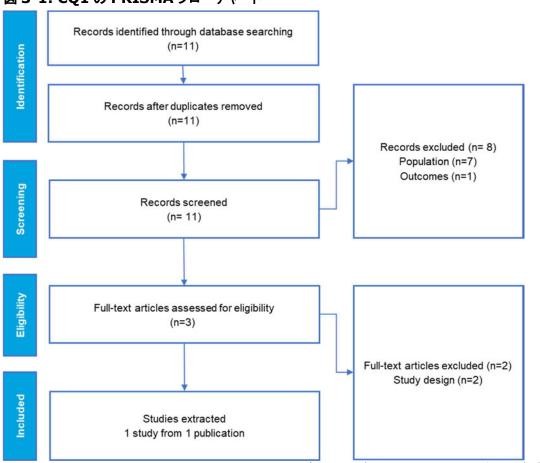
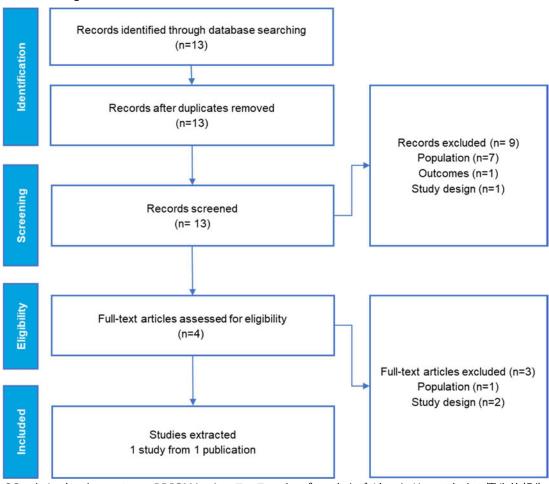


図 3-1. CQ1 の PRISMA フローチャート

CQ: クリニカルクエスチョン; PRISMA: システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目.

# 図 3-2. CQ2 の PRISMA フローチャート



CQ: クリニカルクエスチョン; PRISMA: システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目.

文献の質評価結果を表 3-5 に、STEP 6 試験の詳細を表 3-6 にそれぞれ示す。また、STEP 6 試験の患者のスクリーニング過程を図 3-3 に示す。

# 表 3-5. 文献の質評価

Author year	Kadowaki et al. 2022 [2]
Study acronym or NCT number	STEP 6/ NCT03811574
Was randomization carried out appropriately?	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in	Yes
terms of prognostic factors?	
Were the care providers, participants, and outcome	Yes
assessors blind to treatment allocation?	
Were there any unexpected imbalances in dropouts	No
between groups?	
Is there any evidence to suggest that the authors	No
measured more outcomes than they reported?	
Did the analysis include an intention to treat analysis? If	Yes
so, was this appropriate and were appropriate methods	
used to account for missing data?	

Key: Green: Low risk of bias; Red: High risk of bias; Yellow: Not clear

表 3-6. STEP 6 試験 (NCT03811574) の詳細

	う 試験 (NC103811374) の詳細
試験を実施した 場所	日本 (22 施設) および韓国 (6 施設)
参加者の募集 期間	2019年1月21日から6月4日
対象集団	・ 体重減少のための食事療法を試みても適切に管理できなかった経験を1回以上有すると自己申告した韓国の18歳以上および日本の20歳以上の成人 ・ BMIが27kg/m²以上かつ2つ以上の肥満に関連する健康障害*を有する、またはBMIが35kg/m²以かつ1つ以上の肥満に関連する健康障害*を有する ・ 後康障害は「肥満症診療ガイドライン2016」に記載されているものとし、そのうちの1つは、高血圧または脂質異常症(または日本のみ高血圧、脂質異常症または2型糖尿病)のいずれかであること。
除外基準	<ul> <li>医療記録に関係なく、スクリーニング前の90日以内に体重が5kg (11ポンド)以上変化したと自己申告がある</li> <li>スクリーニング時に2型糖尿病を合併していない被験者の場合、スクリーニング時に測定された HbA1c が48 mmol/mol (6.5%)以上</li> <li>スクリーニング時に2型糖尿病を合併している被験者で下記に該当する被験者(日本のみ)</li> <li>a)スクリーニング時にeGFR値が30 mL/分/1.73 m²未満(SGLT2阻害剤で治療された被験者では60 mL/分/1.73 m²未満)として測定された腎機能障害</li> <li>b)コントロールされていない、潜在的に不安定な糖尿病性網膜症または黄斑症</li> </ul>
介入方法の 詳細	0.25 mg より投与開始し、4 週間ごとに 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg、2.4 mg と漸増する。
比較対照の 詳細	プラセボ
試験デザイン	RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	FAS の 68 週時点のベースラインからの体重減少率 (%)
主な副次評価	FAS における
項目	・ SBP の変化

	・ 総コレステロール値の変化	
	・ HDL コレステロール値の変化	
	・ HbA1c 値の変化	
	・ ベースラインから投与後 68 週までの糖代謝の分類 (2 型糖尿病を有さな	
	い患者のみ)	
	・ 有害事象	
	・ 目標症例数を 400 人(セマグルチド 2.4mg 200 人、セマグルチド	
	1.7mg 100 人、プラセボ 100 人) とした場合、階層的検定手順の 10 個	
	の仮説全体での検出力は 84%と算出された。	
統計解析手法	・ 有効性は ITT の原則に基づいて無作為に割り付けられた全被験者を含む	
	FAS を対象に評価された。	
	・ 安全性は無作為に割付け後に被験薬を一度でも投与された全ての被験者	
	を含む SAS を対象に評価された。	
	• 401 例	
サンプルサイズ	– セマグルチド 2.4 mg 199 例	
92220942	– セマグルチド 1.7 mg 101 例	
	- プラセボ 101 例	
フォローアップ	• 有効性:68 週間	
期間	• 安全性:75 週間	
	全体集団	
	・ セマグルチド 2.4 mg	
	- 年齢 (平均): 52 歳 (標準偏差:12)	
	- 性別 (男性): 57%	
	- 体重 (平均): 86.9 kg (標準偏差: 16.5)	
	- 身長 (平均): 1.64 m (標準偏差: 0.09)	
対象者の主な	- BMI (平均): 32.0 kg/m² (標準偏差: 4.6)	
背景要因	- SBP (平均): 133 mmHg (標準偏差: 14)	
	– 総コレステロール (幾何平均): 197.2 mg/dL (変動係数: 18.1)	
	- HDLコレステロール (幾何平均): 50.8 mg/dL (変動係数: 23.6)	
	- HbA1c (平均): 6.4% (標準偏差: 1.2)	
	- 2型糖尿病患者における2型糖尿病の罹患期間 (平均): 7.7年	
	(標準偏差: 5.4)	
	– トリグリセリド (幾何平均): 127.07 mg/dL (変動係数: 47.3)	

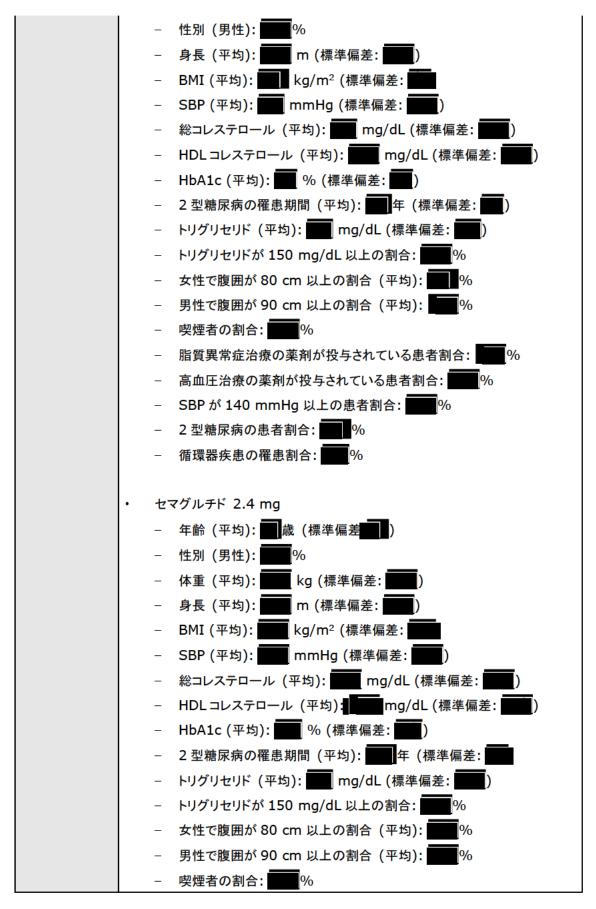
- 腹囲 (平均): 女性 101.1 cm、男性 105.8 cm (標準偏差: 女性 12.4、男性 11.0)
- 喫煙者の割合: 20%
- 脂質異常症治療の薬剤が投与されている患者割合: 42.7%
- 高血圧治療の薬剤が投与されている患者割合: 56.3%
- Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく)の患者割合: 22%
- 2型糖尿病の患者割合: 25%
- 循環器疾患 の罹患割合: 8.5%

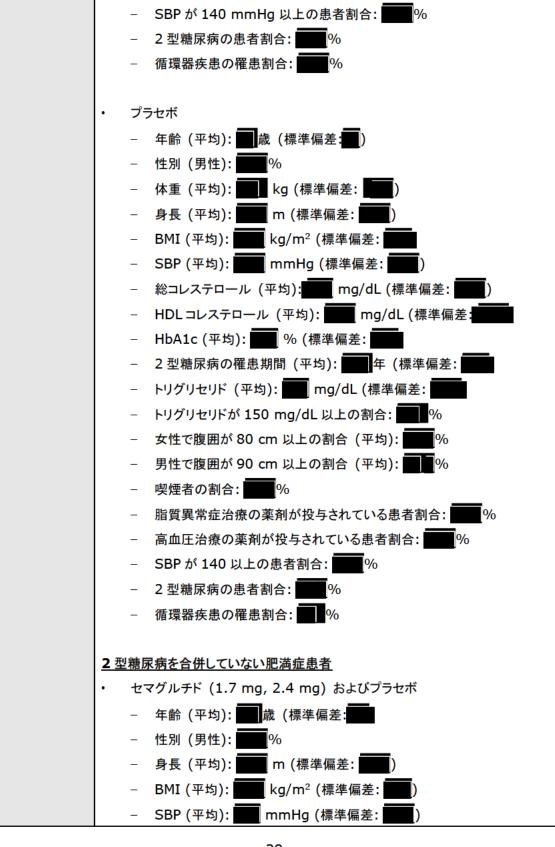
### ・ プラセボ

- 年齢 (平均): 50歳 (標準偏差:9)
- 性別 (男性): 74%
- 体重 (平均): 90.2 kg (標準偏差: 15.1)
- 身長 (平均): 1.68 m (標準偏差: 0.09)
- BMI (平均): 31.9 kg/m<sup>2</sup> (標準偏差: 4.2)
- SBP (平均): 133 mmHg (標準偏差: 14)
- 総コレステロール (幾何平均): 203.1 mg/dL (変動係数: 17.7)
- HDL コレステロール (幾何平均): 48.7 mg/dL (変動係数: 22.0)
- HbA1c (平均): 6.4% (標準偏差: 1.1)
- 2型糖尿病の罹患期間 (平均): 8.0 年 (標準偏差: 3.9)
- トリグリセリド (幾何平均): 134.16 mg/dL (変動係数: 52.8)
- 腹囲 (平均): 女性 101.7 cm、男性 104.5 cm (標準偏差: 女性 11.1、男性 9.5)
- 喫煙者の割合: 24%
- 脂質異常症治療の薬剤が投与されている患者割合: 28.7%
- 高血圧治療の薬剤が投与されている患者割合: 44.6%
- Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく)
   の患者割合: 25%
- 2型糖尿病の患者割合: 25%
- 循環器疾患の罹患割合: 7.9%

### 2型糖尿病を合併している肥満症患者

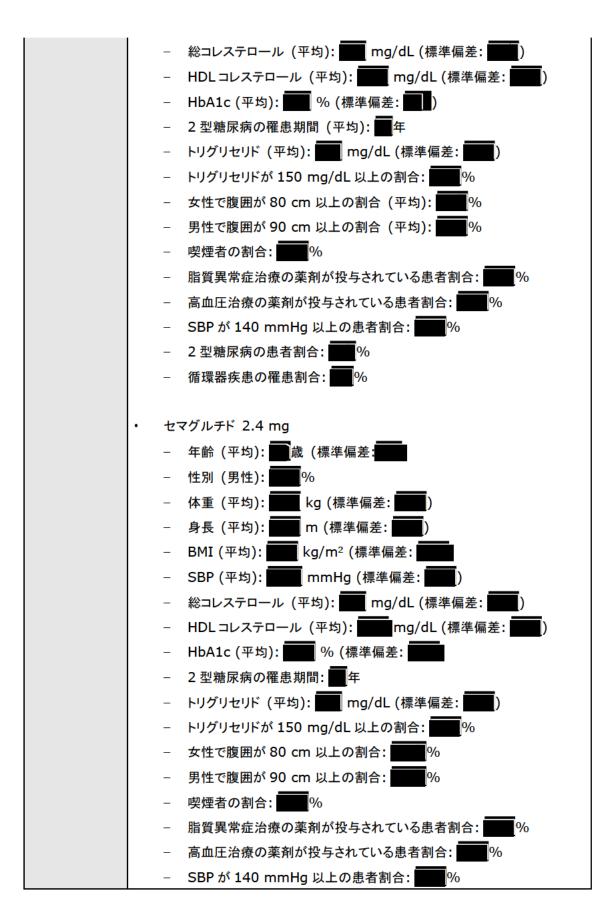
- セマグルチド (1.7 mg, 2.4 mg) およびプラセボ
  - 年齢 (平均): 歳 (標準偏差)





脂質異常症治療の薬剤が投与されている患者割合: %

- 高血圧治療の薬剤が投与されている患者割合: %



	– Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく)
	の患者割合: %
	- 2型糖尿病の患者割合: %
	- 循環器疾患の罹患割合: 6000000000000000000000000000000000000
	・ プラセボ
	- 年齢 (平均): <b>(標準偏差</b> )
	- 性別 (男性): 6 %
	- 体重 (平均): kg (標準偏差: )
	- 身長 (平均): m (標準偏差: )
	- BMI (平均): kg/m² (標準偏差: <b></b>
	- SBP (平均): mmHg (標準偏差:
	– 総コレステロール (平均): mg/dL (標準偏差: )
	<ul><li>HDLコレステロール (平均): mg/dL (標準偏差: mg/dL)</li></ul>
	- HbA1c (平均): % (標準偏差: )
	- 2型糖尿病の罹患期間: 📆 年
	- トリグリセリド (平均): mg/dL (標準偏差: mg/)
	– トリグリセリドが 150 mg/dL 以上の割合: 700 %
	- 女性で腹囲が 80 cm 以上の割合: 900 %
	- 男性で腹囲が 90 cm 以上の割合: 80 %
	- 喫煙者の割合: 9 %
	- 脂質異常症治療の薬剤が投与されている患者割合: %
	- 高血圧治療の薬剤が投与されている患者割合: %
	– SBP が 140 mmHg 以上の患者割合: 🧰 %
	– Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく)
	の患者割合: %
	- 2型糖尿病の患者割合: 7%
	- 循環器疾患の罹患割合: %
	全体集団
	ベースラインからの体重減少率 (68 週時点)
主要評価項目	・ セマグルチド 2.4 mg
の結果	13.2% (標準誤差: 0.5)
	・ プラセボ
	2.1% (標準誤差: 0.8)
	・ 治療の差分 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)

11.06% (95% CI: -12.88; -9.24, p値: <0.000	)1)
2型糖尿病を合併している肥満症患者	
ベースラインからの体重減少率 (20 週時点、68 週時点)	
・ セマグルチド 2.4 mg	
- 20 週時点: 《標準誤差: <b>1888</b> )	
- 68 週時点: (標準誤差: 1	
- 20 週時点: % (標準誤差: )	
- 68 週時点: % (標準誤差: )	
<ul><li>治療の差分 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)</li></ul>	
- 20 週時点: % (95% CI:	)
- 68 週時点: % (95% CI:	
2 型糖尿病を合併していない肥満症患者	
ベースラインからの体重減少率 (20 週時点、68 週時点)	
・ セマグルチド 2.4 mg	
- 20 週時点: (標準誤差: )	
- 68 週時点: % (標準誤差: )	
・ プラセボ	
- 20 週時点: % (標準誤差: )	
- 68 週時点: % (標準誤差: )	
<ul><li>治療の差分(セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)</li></ul>	
- 20 週時点: % (95% CI:	
- 68 週時点: % (95% CI:	
<u>全体集団</u>	
SBP の変化 (68 週時点)	
・ セマグルチド 2.4 mg	
- 68 週時点: -10.83 mmHg   主な副次評価	
・ プラセボ 項目の結果 68 温味 た。 F 31 **********************************	
- 68 週時点: -5.31 mmHg	
総コレステロール値の変化 (68 週時点) ・ セマグルチド 2.4 mg	
- 68 週時点: -17.33 mg/dL	

- ・ プラセボ
  - 68 週時点: 1.93 mg/dL

HDLコレステロール値の変化 (68 週時点)

- セマグルチド 2.4 mg
  - 68 週時点: 4.30 mg/dL
- ・ プラセボ
  - 68 週時点: 2.87 mg/dL

HbA1c 値の変化 (68 週時点)

- セマグルチド 2.4 mg
  - 68 週時点: -1.0% (標準誤差: 1.0)
- ・ プラセボ
  - 68 週時点: -0% (標準誤差: 0.8)

Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく) からの改善 (68 週時点)

- セマグルチド 2.4 mg
  - 68 週時点: 90.7%
- ・ プラセボ
  - 68 週時点: 32.0%

重篤な有害事象 (68 週時点)

- セマグルチド 2.4 mg
  - 68 週時点: 5%
- ・ プラセボ
  - 68 週時点: 7%

#### 2型糖尿病を合併している肥満症患者

SBP の変化 (20 週時点、68 週時点)

- セマグルチド 2.4 mg
  - 20 週時点: mmHg (標準誤差: mmHg (標準誤差:
  - 68 週時点: mmHg (標準誤差: mmHg)
- ・ プラセボ
  - 20 週時点: mmHg (標準誤差:
  - 68 週時点: mmHg (標準誤差: mmHg)
- 治療の差分(セマグルチド 2.4 mg プラセボ)
  - 20 週時点: mmHg (95% CI: mmHg

- 68 週時点: mmHg (95% CI:
)
総コレステロール値の変化(20 週時点、68 週時点)
・ セマグルチド 2.4 mg
- 20 週時点: mg/dL (標準誤差: )
- 68 週時点: mg/dL (標準誤差: □ )
・ プラセボ
- 20 週時点: mg/dL (標準誤差: )
- 68 週時点: mg/dL (標準誤差: )
・ 治療 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)
- 20 週時点: mg/dL (95% CI:
)
- 68 週時点: mg/dL (95% CI:
)
HDL コレステロール値の変化 (68 週時点)
・ セマグルチド 2.4 mg
- 20 週時点: mg/dL (標準誤差: )
- 68 週時点: mg/dL (標準誤差: )
・ プラセボ
- 20 週時点: mg/dL (標準誤差: )
- 68 週時点: mg/dL (標準誤差: )
・ 治療 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)
- 20 週時点: mg/dL (95% CI:
- 68 週時点: mg/dL (95% CI:
)
HbA1c 値の変化(20 週時点、68 週時点)
・ セマグルチド 2.4 mg
- 20 週時点: % (標準誤差:
- 68 週時点: % (標準誤差: -
・ プラセボ
- 20 週時点: % (標準誤差: )
- 68 週時点: % (標準誤差:
・ 治療の差分 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)
- 20 周時占: % (95% CI:

	- 68 週時点: % (95% CI:
	2 型糖尿病を合併していない肥満症患者
I	SBP の変化 (20 週時点、68 週時点)
I	・ セマグルチド 2.4 mg
I	- 20 週時点: mmHg (標準誤差: mmHg
I	- 68 週時点: mmHg (標準誤差: mmHg (標準誤差:
I	・ プラセボ
I	- 20 週時点: mmHg (標準誤差: )
I	- 68 週時点: mmHg (標準誤差:
I	・ 治療の差分 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)
I	- 20 週時点: mmHg (95% CI:
I	
I	- 68 週時点: mmHg (95% CI:
I	
I	総コレステロール値の変化 (20 週時点、68 週時点)
I	・ セマグルチド 2.4 mg
I	- 20 週時点: mg/dL (標準誤差:
I	- 68 週時点: mg/dL (標準誤差: ■ )
I	・ プラセボ
I	- 20 週時点: mg/dL (標準誤差: )
I	- 68 週時点: mg/dL (標準誤差:
I	<ul><li>治療</li><li>(セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)</li></ul>
I	- 20 週時点: mg/dL (95% CI:
I	)
I	- 68 週時点: mg/dL (95% CI:
I	)
I	HDL コレステロール値の変化 (68 週時点)
I	・ セマグルチド 2.4 mg
I	- 20 週時点: mg/dL (標準誤差: )
I	– 68 週時点: mg/dL (標準誤差: <b>1988</b>
	・ プラセボ
	- 20 週時点: mg/dL (標準誤差:
	– 68 週時点: mg/dL (標準誤差:
	・ 治療 (セマグルチド 2.4 mg – プラセボ)

	- 20 週時点: mg/dL (95% CI:
	- 68 週時点: mg/dL (95% CI:
	HbA1c 値の変化(20 週時点、68 週時点)
	・ セマグルチド 2.4 mg
	- 20 週時点: % (標準誤差: )
	- 68週時点: % (標準誤差:
	・ プラセボ
	- 20 週時点: % (標準誤差: )
	- 68週時点: % (標準誤差:
	<ul><li>治療の差分(セマグルチド 2.4 mg - プラセボ)</li></ul>
	- 20 週時点: % (95% CI: )
	- 68 週時点: % (95% CI:)
	Pre-diabetes (American Diabetes Association 基準に基づく) からの改
	善 (68 週時点)
	・ セマグルチド 2.4 mg
	- 68週時点: %
	・ プラセボ
	68 週時点:   %
	・ 肥満は体重減少を維持することが困難な疾患であるため、長期の治療が必
試験の限界	要とされる。そのため、68週間の追跡期間 (治療期間) では限界がある。

BMI: 体格指数; eGFR: 推算糸球体濾過量; FAS: 最大の解析対象集団; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; ITT: intention-to-treat; ITT: intention-to-treat; RCT: 無作為比較試験; SAS: 安全性解析対象集団; SBP: 収縮期血圧

#### 437 patients assessed for eligibility 36 ineligible 32 not eligible 4 withdrew before randomisation 401 enrolled and randomised 101 assigned to placebo 101 assigned to semaglutide 1-7 mg 199 assigned to semaglutide 2-4 mg subcutaneously once a week subcutaneously once a week 1 did not receive treatment 100 received > 1 dose and included 199 received ≥1 dose and included 101 received ≥ 1 dose and included in safety analyses in safety analyses in safety analyses 13 discontinued treatment 7 discontinued treatment 3 discontinued treatment prematurely\* prematurely\* 3 adverse events 1 protocol violation 5 adverse events 1 adverse event 1 at the investigator's 1 protocol violation 2 other 1 at the investigator's discretion discretion 2 withdrawal of consent 3 withdrawal of consent 3 other 93 completed treatment 186 completed treatment 98 completed treatment (on treatment at week 68) (on treatment at week 68) (on treatment at week 68) 2 withdrew consent and withdrew 4 withdrew consent and withdrew from trial from trial

図 3-3. STEP 6 試験の患者スクリーニング過程

At the last treatment visit for participants who completed treatment, 169 (91%) of 186 participants in the semaglutide 2.4 mg group were on the full intended dose (2.4 mg), eight (4%) were on 1.7 mg, and nine (5%) were on less than 1.7 mg. In the semaglutide 1.7 mg group, 89 (96%) of 93 participants were on the full dose (1.7 mg) and four (4%) were on less than 1.7 mg. In the pooled placebo groups, all 98 participants completed treatment with the intended dose. \*Participants were encouraged to continue in the trial. In analyses of the treatment policy estimand, all the collected data were included, regardless of participants' status for use of randomised treatment.

195 completed the trial (attended

101 completed the trial (attended

### 3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要

99 completed the trial (attended

日・米・欧州において、肥満症 (米・欧州では、weight management) の薬事承認の取得にあたり、完了した検証的試験として提出した試験の一覧と概要を表 3-7.に示す。

表 3-7. 検証的試験として提出した試験の一覧と概要

E 古 = → E ◆ Æ	一番 一	介入	比較対照	十亜部圧頂口したの針田	5.6	
臨床試験名	試験の概要	(N)	(N)	主要評価項目とその結果	Reference	
STEP 1	過体重又は肥満被験者を対象とした	セマグルチド	プラセボ	ベースライン (0週) から 68週の体	[23]	
(NCT03548935)	食事療法及び運動療法施行下での	2.4mg	(655)	<u>重変化率 (%)</u>		
	本剤 2.4mg(週 1 回皮下投与)の有	(1306)		> セマグルチド 2.4mg: -14.9%		
	効性及び安全性のプラセボとの比較			> プラセボ: -2.4%		
	検討			➤ 群間差 (95%CI):		
	無作為割り付け、二重盲検、2群、並			-12.44% (-13.37; -11.51)		
	行群間比較試験			68 週にベースライン (0 週) から		
				5%以上の体重減少を達成した被験		
				者 (%)		
				> セマグルチド 2.4mg: 86.4%		
				▶ プラセボ: 31.5%		
				オッズ比 (95%CI): 11.22		
				(8.86; 14.19)		
STEP 2ª	2型糖尿病を有する過体重又は肥満	セマグルチド	プラセボ	ベースライン (0週) から 68週の体	[24]	
(NCT03552757)	被験者を対象とした食事療法及び運	2.4mg	(403)	重変化率 (%)		
	動療法施行下での本剤 2.4mg(週	(404)		▶ セマグルチド 2.4mg: -9.6%		
	1 回皮下投与)の有効性及び安全性			▶ プラセボ: -3.4%		
	のプラセボとの比較検討					

臨床試験名	試験の概要	介入(N)	比較対照	主要評価項目とその結果	Reference
		(N)	(N)		
	無作為割り付け、二重盲検、2 群、並			▶ 群間差 (95%CI):	
	行群間比較試験			-6.21% (-7.28; -5.15)	
				68 週にベースライン (0 週) から	
				5%以上の体重減少を達成した被験	
				者 (%)	
				➤ セマグルチド 2.4mg: 68.8%	
				▶ プラセボ: 28.5%	
				➤ オッズ比 (95%CI): 4.88	
				(3.58; 6.64)	
STEP 3	過体重又は肥満被験者を対象とした	セマグルチド	プラセボ	ベースライン (0週) から 68週の体	[25]
(NCT03611582)	集中的行動療法施行下での本剤	2.4mg	(204)	重変化率 (%)	
	2.4 mg(週1回皮下投与)の有効性	(407)		» セマグルチド 2.4mg: -16.0%	
	及び安全性のプラセボとの比較検討			▶ プラセボ: -5.7%	
	無作為割り付け、二重盲検、2 群、並			▶ 群間差 (95%CI):	
	行群間比較試験			-10.27% (-11.97; -8.57)	
				68 週にベースライン (0 週) から	
				5%以上の体重減少を達成した被験	
				者 (%)	
				> セマグルチド 2.4mg: 86.6%	
				▶ プラセボ: 47.6%	

臨床試験名	試験の概要	介入 比較対照		主要評価項目とその結果	Reference
<b>咖</b> /小 叫		(N)	(N)	工安計側項目とての相末	Reference
				> オッズ比 (95%CI): 6.11	
				(4.04; 9.26)	
STEP 4	過体重又は肥満被験者を対象とした	セマグルチド	プラセボ	無作為割り付け(20週)から68週	[26]
(NCT03548987)	導入期間(20 週間)に本剤 2.4mg	2.4mg	(268)	の体重変化率 (%)	
	到達後、本剤 2.4mg(週 1 回皮下	(535)		» セマグルチド 2.4mg: -7.9%	
	投与)の有効性及び安全性のプラセ			> プラセボ: 6.9%	
	ボとの比較検討無作為割り付け、二			➤ 群間差 (95%CI):	
	重盲検、2群、並行群間、治療中止			-14.75% (-16.00; -13.50)	
	試験				
STEP 6ª	高血圧、脂質異常症又は2型糖尿	セマグルチド	プラセボ	ベースライン (0週) から68週の体	[2]
(NCT03811574)	病を有する肥満症患者を対象とした	2.4mg	(101)	重変化率 (%)	
3.2 項の再掲	食事療法及び運動療法施行下での	(199)		> セマグルチド 2.4mg: -13.2%	
	本剤 1.7mg 及び 2.4mg(週 1 回			> プラセボ: -2.1%	
	皮下投与)の有効性及び安全性のプ			➤ 群間差 (95%CI):	
	ラセボとの比較検討無作為割り付			-11.06% (-12.88; -9.24)	
	け、二重盲検、4 群、並行群間比較			68 週にベースライン (0 週) から	
	試験			5%以上の体重減少を達成した被験	
				者 (%)	
				▶ セマグルチド 2.4mg: 82.9%	
				> プラセボ: 21.0%	

臨床試験名	試験の概要	介入 (N)	比較対照 (N)	主要評価項目とその結果	Reference
				▶ オッズ比 (95%CI): 21.72	
				(11.27; 41.86)	

CI: 信頼区間; N: 無作為割り付け被験者数

a: STEP 2 試験では、セマグルチド 1.0mg、STEP 6 試験では、セマグルチド 1.7mg が設定されていたが、本表の結果の項にはセマグルチド 2.4mg のみ示す。

3.4 システマティックレビューのリサーチクエスチョン (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし

- 3.5システマティックレビューの結果 (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ] 該当なし
- **3.6** 既存データの再解析 [該当する場合のみ] 該当なし
- **3.7** メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ] 該当なし
- 3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ] 該当なし

### 3.9 追加的有用性の有無に関する評価

セマグルチドは、分析対象集団である2型糖尿病を合併している肥満症患者および2型糖尿病を合併していない肥満症患者の両集団で、主要評価項目である体重減少率、およびいくつかの副次的評価項目において、比較対照技術である食事療法・運動療法に対し追加的有用性を有することが確認された。セマグルチドの追加的有用性に対する評価を表3-8、表3-9に要約した。

表 3-8 . セマグルチドの追加的有用性の評価

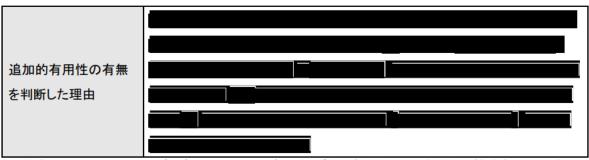
対象集団	2型糖尿病を合併している肥満症患者		
介入	セマグルチド (ウゴービ皮下注)		
比較対照	食事療法·運動療法		
アウトカム	<ul> <li>有効性</li> <li>ベースラインからの体重減少</li> <li>SBP の変化</li> <li>総コレステロール値の変化</li> <li>HDL コレステロール値の変化</li> <li>HbA1c 値の変化</li> </ul>		

``自和弘志田姓の古無	☑ 追加的有用性あり
	□ 追加的有用性が示されていない
追加的有用性の有無	□「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」
	□ その他( )
判断の根拠となったデ	□ RCT のメタアナリシス ☑ 単一の RCT
一タ	□ 前向きの比較観察研究 □ RCTの間接比較
	単群試験の比較 □ その他( )
追加的有用性の有無	
を判断した理由	

CI: 信頼区間; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; RCT: 無作為比較試験; SBP: 収縮期血圧.

# 表 3-9 . セマグルチドの追加的有用性の評価

対象集団	2型糖尿病を合併していない肥満症患者		
介入	セマグルチド		
比較対照	食事運動療法		
アウトカム	<ul> <li>有効性</li> <li>ベースラインからの体重減少</li> <li>SBP の変化</li> <li>総コレステロール値の変化</li> <li>HDL コレステロール値の変化</li> <li>HbA1c 値の変化</li> <li>Pre-diabetes からの改善</li> </ul>		
追加的有用性の有無	<ul><li>☑ 追加的有用性あり</li><li>□ 追加的有用性が示されていない</li><li>□ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</li><li>□ その他( )</li></ul>		
判断の根拠となったデータ	<ul><li>□ RCT のメタアナリシス ☑ 単一の RCT</li><li>□ 前向きの比較観察研究 □ RCT の間接比較</li><li>□ 単群試験の比較 □ その他( )</li></ul>		



CI: 信頼区間; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; RCT: 無作為比較試験; SBP: 収縮期血圧.

### 4. 分析方法の詳細

### 4.1 分析方法

#### 4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

肥満症の一次治療は食事療法・運動療法である。また、セマグルチドの治療の対象患者、施設要件等は最適使用推進ガイドライン[17]によって定められている。食事療法・運動療法に係る適切な治療計画を作成し、当該計画に基づく治療を6か月実施しても十分な効果を得られない患者を対象とした。また、セマグルチドが投与開始となった場合でも食事療法・運動療法を継続することとされている。セマグルチドは、通常、成人には、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 および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。

分析を実施する際には STEP6 試験の治療プロセス、治療効果等をモデルに反映しており、当該試験の投与方法は最適使用推進ガイドライン[17]の投与方法と一致している。

#### 4.1.2 費用対効果の算出方法

#### 4.1.2.1 費用対効果分析モデルの概要

本分析では、肥満症患者の自然歴、治療後の臨床経過をマルコフコホートモデル (Core Obesity Model:COM) を用いてモデル化した。COMには、患者の性別、年齢、および生理学的パラメータに基づいて肥満に関連する合併症リスクを予測するリスクエンジン (リスク方程式)が搭載されており、体重変化よる健康状態の変化がモデル化されている。肥満に関連する合併症として、2型糖尿病、循環器疾患 (CVD)、OSAS、人工膝関節置換術、高尿酸血症・痛風、NAFLD/NASHとその末期段階としての慢性肝疾患 (非代償性肝硬変、肝細胞がん、肝移植)、閉経後子宮内膜がん、閉経後乳がん、および大腸がん等を考慮した。モデルのサイクルは、最初の1年間は3か月/1サイクル、2年目以降は計算効率を向上させるために1年/1サイクルとし、半サイクル補正を適用した。

COM は、前述したような疾患を含めた、より広範な合併症による影響を考慮できる。また、COM には、2 型糖尿病および pre-diabetes の CVD のリスクに関連する影響も組み込まれている。

COM は 2012 年に開発され[27, 28]、現在は Version 19 (2022) まで改訂された。モデルのデータソースは、2014 年、2017 年に実施された英文論文の系統的文献レビューに基づいて更新され、さらに、2021~2022 年に実施されたアジア人を対象とした文献レビューに基づいて更新された。COM は NICE でのウゴービに関する費用対効果で使用された[29]。現在のVersion には、アジア人種における肥満の増加、欧米人と比べた CVD イベントの分布の特性[30] が組み込まれ、さらに、日本人集団における高尿酸血症と NAFLD/NASH の有病率も実

装されている。アジア人に向けたモデルの作成および検証については Tatsuno et al. 2024 にて詳述されており、日本人集団における内的および外的妥当性の一致が証明されている [31]。 モデル構造、データソース、仮定等について、下記に詳述する。

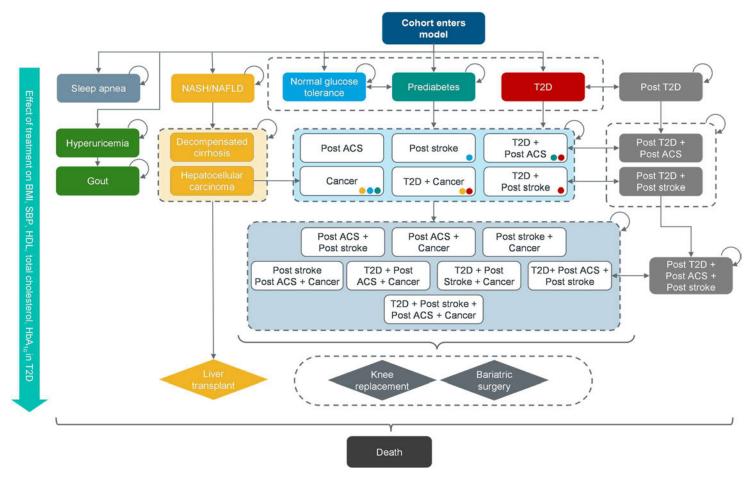
#### 4.1.2.2 モデルにおいて考慮した健康状態/イベント

モデル構造を図 4-1 に示す。COM には、18 の主要な健康状態と 2 型糖尿病の寛解後の 4 つの健康状態が含まれている。下図では、2 型糖尿病寛解後の 4 つの健康状態は灰色で表示されている。また本モデルには一時的な pre-diabetes の寛解状態も含まれているが、この健康状態は正常耐糖能 (NGT) 状態と同等であるため下図に表記されていない。NAFLD/NASH に関連する非代償性肝硬変、肝細胞がんを発生した患者コホートは、次サイクルで「がん」の健康状態に移行する。さらに、ベースラインの肥満に関連する合併症として、OSAS、高尿酸血症・痛風、および NAFLD/NASH の 4 つの健康状態を考慮し、これらはモデルにおける健康状態の移行確率に影響を与えないと仮定した。

#### 合併症イベント

肥満に関連する合併症等のイベントとして、CVD (急性心筋梗塞 [MI] や不安定狭心症 [UA] から構成される急性冠症候群 [ACS]、モデル内では Stroke と記載されている脳卒中および一過性脳虚血発作 [TIA])、人工膝関節置換手術、肝移植、外科療法を考慮し、1 イベントあたりの直接医療費と効用値の低下を組み入れた。

図 4-1: 本研究で採用したモデル



ACS: 急性冠症候群; BMI: 体格指数; HbA1c: ヘモグロビン A1c; HDL: 高比重リポタンパク質; SBP: 収縮期血圧; T2D: 2 型糖尿病; NAFLD: 非アルコール性脂肪性肝疾患; NASH: 非アルコール性脂肪肝炎.

ベースラインの併存疾患として考慮した状態 (OSAS、高尿酸血症・痛風、NAFLD/NASH) における有病率等の設定について、以下に説明した。肥満に関連する合併症はそれぞれ併存する可能性があること、モデルの複雑性を軽減するため、独立した健康状態として考慮せず、合併症の存在はモデルにおける移行確率に影響を与えないと仮定した。OSAS、高尿酸血症・痛風、NAFLD/NASHの有病率はいずれも先行研究に基づき、BMI に応じて変化すると仮定した。

#### 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)

各サイクルの OSAS の有病率は、日本/東アジア人を対象とした多変量予測モデル [32] に準じて、BMI に従って増減するよう設定した。また、各サイクルにおいて、OSAS に関連する費用と効用値の低下を考慮した。

#### 高尿酸血症 痛風

高尿酸血症は、尿酸降下薬の継続使用に係る費用や再発性の痛風発作の管理費用による経済的負担と関連している。このモデルでは、血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える場合、高尿酸血症を有しているとして、その有病率を設定した[33]。さらに、高尿酸血症と BMI の関連性に関するエビデンスに基づき[34]、高尿酸血症を有するコホートの一部において痛風の発生リスク(BMI の変化に応じた発生リスクの増減を考慮) とその費用および効用値の低下を考慮した。

#### 非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD/NASH)

NAFLD は、良性の単純性脂肪肝から NASH による肝炎および線維化、肝硬変、肝細胞がんまで、さまざまな肝疾患を網羅するメタボリックシンドロームの肝臓における表現型であり[35]、最終的には肝移植が必要になる可能性がある。NAFLD/NASH の有病率は、OSAS や高尿酸血症と同様に、BMI に応じて変化するように設定した。NAFLD/NASH の発生は非常に稀であるが高額の医療費がかかる 3 つのイベント (非代償不全肝硬変、肝細胞がん/肝臓がん、肝移植)の発生リスクを伴う[36,37]。非代償性肝硬変または肝細胞がんを発生した患者は、発生時のサイクルの次サイクルで「がん」の健康状態に移行する。

### 4.1.2.3 健康状態の移行確率

移行確率は、本モデルに搭載された肥満に関連する合併症のリスクエンジン(リスク方程式)に基づいて算出される。リスク方程式はモデル化されたコホートを特徴付ける生理学的パラメータ(年齢、性別等)を説明変数として構築されており、生理学的パラメータの一部(BMI、SBP、脂質、血糖値等)は治療効果によって変化する。移行確率の推定手法、データソース等について、以降に記載する。

### 4.1.2.4 肥満に関連する合併症の発生率の推定方法

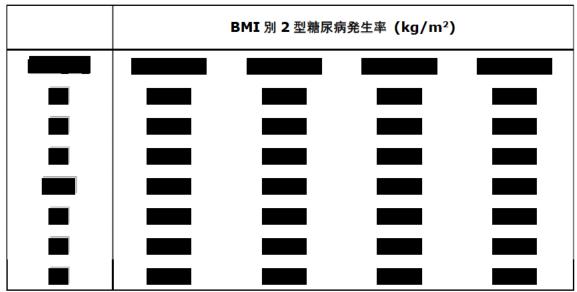
#### 2型糖尿病

アジア人を対象にした疫学研究から得られたデータを用いて、NGT、または pre-diabetes の コホートにおける 2 型糖尿病の発生確率を予測した。日本人集団における 2 型糖尿病の発生確率を推定するため、J-ECOH by Hu et al. [38] のリスク関数を実装した。J-ECOH は 30~59歳 (ベースラインの平均年齢約 45歳) の日本人成人を対象にした前向き研究である。

J-ECOHで報告された 35 年間の累積発生件数を用いて、年齢および BMI に基づき、男女別の 2 つのリスク方程式を、2 段階のアプローチで推定した。まず J-ECOH で報告された年齢別発生率を抽出し、平均ベースライン年齢に対する 2 型糖尿病の発生率比を計算した(例えば、55~59歳の男性の発生率 2.57%は、45歳の男性のベースライン発生率 1.42%に対して 1.81の率比によって計算された)。次に、BMI 依存の発生率を反映するようにさらに調整した。研究の各 BMI カテゴリ内では、同じ年齢依存比率が適用された(表 4-1)。最後に、各 BMI カテゴリの平均と各カテゴリの対数変換された平均年齢に線形モデルを当てはめ、モデルに適用する年齢とBMI 依存の発生率関数を得た(表 4-2)。結果として得られたモデルは、負の発生率を取らない(負の場合は 0 として扱う)、年齢最大値 65歳(2 型糖尿病の発生率は 65歳を超えて増加しないと想定)、および最大 BMI 38 kg/m²(最高 BMI グループの平均 BMI からの 2 標準偏差に相当)に制限された。

表 4-1: J-ECOH に基づいた正常血糖耐患者における 2 型糖尿病の発生率 (年齢、性別、 BMI 別)

BMI 別 2 型糖尿病発生率 (kg/m²)				
	i			



BMI: 体格指数.

表 4-2: J-ECOH から導出された 2 型糖尿病発生率 (年齢、性別、BMI 別) の線形モデル

_		

BMI: 体格指数; ln: 自然対数.

## ベースライン患者背景 (pre-diabetes) による調整

J-ECOH は、ベースラインの血糖値を反映した2型糖尿病の発生率を報告した。NGTとprediabetes は COM で異なる健康状態を表し、それぞれ2型糖尿病状態への移行確率が必要である。そのため pre-diabetes と NGT の2型糖尿病発生のリスク比が3:1 (pre-diabetesと NGT のリスク比は男性で3.1、女性で3.0) であることを考慮して[39]、pre-diabetesと NGT から2型糖尿病への移行確率を調整した。

### 循環器疾患 (CVD) - 一次予防

アジア人集団における CVD イベントの予測に関する先行研究がないため、CVD イベント発生率の予測に間接的な方法を用いた。まず、脳卒中イベントの発生リスクを推定し、次に、脳卒中のリスクに基づいて TIA および ACS の発生リスクを算出した。最後に、脳卒中、TIA、および ACS の発生リスクを組み合わせて CVD イベントの発生リスクを推定した。

アジア人における虚血性脳卒中と出血性脳卒中の発生率は、中国人を対象に実施された研究によって推定した[40]。著者らは、6 年間の脳卒中リスクの多変量予測モデルを開発した。この研究は、2009年から2015年にかけて実施された中国健康栄養調査から収集されたコホートデータを使用し、45歳から80歳までの合計3,124人が分析対象となった。5.89年間の追跡期間で、参加者の2.98%が脳卒中を発生し、そのうち1.18%が虚血性脳卒中、0.80%が出血性脳卒中であった。対象集団の追跡期間終了時までの脳卒中を起こさない生存率は、全体の脳卒中で97.02%、虚血性脳卒中で98.82%、出血性脳卒中で99.20%であった。ステップワイズによる脳卒中全体、虚血性脳卒中、出血性脳卒中のそれぞれの多変量Cox回帰モデルにはリスク因子として、年齢、性別、高血圧、BMI、複数の脂質値が含まれた。

2 型糖尿病は脳卒中予測モデルで考慮されたが、有意でなかったため最終的に費用対効果モデルには含まれなかった。しかし、2 型糖尿病は ACS の主要なリスク因子の 1 つであり、ACS のリスクは脳卒中方程式から外挿されるため、単変量モデルからの 2 型糖尿病の係数は費用対効果モデルに組み込まれた。この費用対効果モデルに組み込まれた係数は Sarwar et al. 2010 [41] によるメタアナリシスから引用した。これについては後述する。

個人の脳卒中イベント発生リスクは Cox 回帰モデルから得られたハザード比を対数変換した ベータ係数を用いて次の式により推定した。

$$IRE_0 = \sum (beta_i \times Xi_{ref})$$

年間脳卒中発生確率は、脳卒中全体で 0.47%、虚血性脳卒中で 0.16%、出血性脳卒中で 0.25%と推定された。回帰モデルにおいて、BMI と虚血性脳卒中の発生リスクに統計的に有意 な関連は示されなかった。そのため、BMI は虚血性脳卒中の発生リスクに対する多変量モデル に含まれなかった。

表 4-3: 6 年間の脳卒中リスクに関する Cox 回帰モデル[40]

変数	全体0	)脳卒中	虚血性	生脳卒中	出血性	生脳卒中	参照人口 (Xi <sub>ref</sub> )
	HR	beta <sub>i</sub>	HR	beta <sub>i</sub>	HR	$beta_i$	
年齢 (歳)	1.07	0.0677	1.07	0.0677	1.08	0.0770	58.8
女性 (%)	1.66	0.5068	1.85	0.6152	3.49	1.2499	54.1
高血圧 (%)	2.63	0.9670	2.29	0.8286	2.72	1.0006	26.9
BMI (kg/m²)	1.05	0.0488	1.03	0.0000	1.13	0.1222	23.72
LDLコレステロール (mmol/L)			1.27	0.2390			3.14
HDLコレステロール (mmol/L)					1.58	0.4574	1.46
総コレステロール(mmol/L)	1.62	0.4824					5.05
2 型糖尿病 (%)	<u>1.48</u>	0.0000	2.14	0.0000	0.91	0.0000	<u>13%</u>
生存率*		97.02%		98.82%		99.20%	
個人リスク**		6.95		5.28		9.04	
1 年間の発生率		0.47%		0.16%		0.25%	

BMI: 体格指数, HDL: 高比重リポタンパク, HR: ハザード比, LDL: 低比重リポタンパク.

<sup>\*</sup> 生存率は、参照集団の追跡調査終了時までにそれぞれの脳卒中イベントが発生していない場合に推定された、\*\* 個々のリスク推定値は、参照集団に基づいて推定された。

<sup>2</sup>型糖尿病は脳卒中予測モデルで考慮されたが、有意でなかった。しかし、2型糖尿病は ACS の主要なリスク因子の 1 つであり、ACS のリスクは脳卒中方程式から外挿されるため、単変量モデルからの 2 型糖尿病の係数が費用対効果モデルに組み込まれた。

モデルのデータソースとした研究の対象集団は中国人であったため、日本人を対象にした 疫学研究 [42] に基づいて、脳卒中サブタイプ比率を調整した。Takashima のデータに基づくと、虚血性脳卒中が 64%、出血性脳卒中が 36%と報告されている [42]。さらに、日本の前向き研究[43]に基づいて、TIA を含めるように脳卒中発生率を上方調整した。この研究では、急性虚血性脳卒中または TIA イベント計 16,922 件のうち TIA が 6.4%であると報告された。最後に、CVD イベント発生率は、脳卒中と TIA 発生率を上方調整して ACS も含め、CVD イベントの 25%を占めるように計算した。CVD イベントの割合は、Uchiyama et al. 2021 [44] による心血管リスク分析に登録された 345 人の日本人患者のデータから算出された。ACS はさらに MI と UA に分けられ、日本の大規模な多施設調査 [45] で観察されたように、UA: MI = 1:1.56 の割合で振り分けた。

2 型糖尿病患者では、Sarwar et al. 2010 [41] によるメタアナリシスによると、虚血性 脳卒中の相対リスクは 2.27 (95% CI: 1.95; 2.65)、出血性脳卒中の相対リスクは 1.56 (95% CI: 1.19; 2.15) で、NGTと比較して総心血管リスクが増加した。これらの相対リスクを上述の費用対効果モデルの単変量モデルにおける 2 型糖尿病の係数として使用した。 TIA および ACS のリスクは、NGT 集団について説明したのと同じ比率、および UAと MIと同じ割合を使用して、脳卒中のリスクから算出された。

最終的に、CVD イベントの発生確率は、脳卒中、TIA、ACS の複合リスクとして算出された。

表 4-4: 循環器疾患イベントの割合

モデルパラメータ	割合	ソース
CVD イベントのうち急性心筋梗塞の	15.2%	Yui et al. 2007 [45] (不安定狭心症:
割合		急性心筋梗塞 = 1:1.56)
CVD イベントのうち狭心症の割合	9.8%	
CVD イベントのうち脳卒中の割合	75.0%	Uchiyama et al. 2021 [44] (120 の
		CVD イベントのうち 90 の脳卒中)
脳卒中のうち一過性脳虚血発作の割	4.4%	Kimura et al. 2004 [43] (16,922
合		の一過性脳虚血発作または虚血性脳卒
		中患者のうち 6.4%が一過性脳虚血発
		作患者)

モデルパラメータ	割合	ソース
虚血性+出血性脳卒中のうち虚血性	64.2%	Takashima 2020 [42] (2,176 脳卒
脳卒中の割合		中患者のうち 1,398 の虚血性脳卒中患
		者)

CVD: 循環器疾患.

### 循環器疾患 (CVD) - 二次予防

二次予防における CVD のリスク推定には、Sumi et al . 2013 [46] の研究で得られた 修正 Essen スコアを使用した。

Sumi らの研究は、虚血性脳卒中を経験した日本人患者 3,292 人のデータを Cox 回帰モデルで分析し、1 年以内の再発性脳卒中のリスクと ACS リスクを予測した。CVD を発生した患者の予測モデルには、年齢、性別、高血圧、2 型糖尿病の診断、MI の既往、喫煙状況のほか、COM では考慮されていない腹囲等、他の要因が含まれた。本分析で使用される CVD 予測モデルの係数を表 4-5 表 4-5 その後、CVD イベントの年間発生確率は、上記で説明したサブタイプごとの同じ比率を使用して、脳卒中/TIA と ACS (MI/UA) の間で調整した。

表 4-5: 循環器疾患を発生した日本人患者に基づく循環器疾患リスクの修正 Essen スコア [46]

	1 年後の CVD リスク		研究中のベースライン(参照値)
変数	HR	ベータ (InHR)	
年齢 65~75 歳	1.3231	0.2800	41.50%
年齢 > 75歳	1.3205	0.2780	26.70%
高血圧	0.9646	-0.0360	75.50%
糖尿病	1.1607	0.1490	26.40%
心筋梗塞の既往	1.0565	0.0550	2.60%
心筋梗塞/狭心症	0.9980	-0.0020	2.70%
以外の心血管疾			
患			
喫煙者	1.0072	0.0072	22.20%
小動脈閉塞以外	1.0876	0.0840	55.20%
の脳卒中サブタイ			
プ			

腹囲 ≥ 90 cm	1.1480	0.1380	27.50%
男性	1.0523	0.0510	66.90%
予測			
フォローアップ時		4.0426%	
のイベント			
Survival		95.9574%	
reference			
個人リスク推定		0.3240	

CV: 循環器疾患; HR: ハザード比; IRE: 個人リスク推定; In: 自然対数.

### 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)

OSAS の有病率は、Park ら [32] の予測モデルを使用して推定した。Park らの研究には、病院で睡眠ポリグラフ検査を受けた OSAS の疑いのある患者 3,432 人が含まれていた。登録された参加者は、OSAS を有する群 (無呼吸低呼吸指数≥5) と OSAS を有さない群 (無呼吸低呼吸指数<5) に分けられた。著者らは、相関、単変量、多変量ロジスティック回帰分析の結果に基づいて、リスク因子のさまざまな組み合わせを使用した複数の臨床モデルを開発した。さまざまな予測モデルの中から、年齢、性別、BMI、高血圧、2 型糖尿病、エプワース眠気スケール (ESS)、ベルリン質問票を予測因子とするモデルが、アジア人集団におけるOSAS の予測に選択された。

アジア人モデルの設定では、患者のベースライン特性と、Parkらのモデルのパラメータごとのベータ係数を使用し、OSAS の有病率が推定された。次に、個人リスク推定値(IRE、Beta\_i\*X\_i の合計)を計算し、そこから予想される OSAS の有病率を  $\exp(IRE)/(1+\exp(IRE))$  より算出した。(表 4-6)

表 4-6: Park らによる多変量モデルを用いた閉塞性睡眠時無呼吸症予測(韓国人集団)

変数	ベータ係数	p値	
定数	-8.293	<0.001	
年齢	0.068	<0.001	
性別	1.12	<0.001	
高血圧	0.597	0.003	
2 型糖尿病	0.606	0.096	
ВМІ	0.144	<0.001	

ESS	-0.008	0.507
Berlin questionnaires	1.122	<0.001
ベースライン IRE (Beta*xi	1.1308	
の合計)		
予測有病率	75.6%	
exp(IRE)/(1+exp(IRE))		

BMI: 体格指数; ESS: エプワース眠気スケール; exp: 指数関数; IRE: 個人リスク推定値.

### 大腸がん

大腸がんリスクは、日本における BMI と大腸がんリスクの関連性を調査した研究[47] によって推定した。この研究では、341,384 人からなる日本で実施された 8 件の人口ベースのコホート研究を使用し、11 年間(3,765,498 人・年)の追跡期間にわたって、1,979 人が大腸がんを発生した。BMI の 1 kg/m² 単位増加あたりの調整 HR は、男性で 1.03、女性で 1.07 であった。大腸がんの年間発生率は次の式で算出され、男性 10 万人あたり 180 人、女性 10 万人あたり 90 人と推定された(表 4-7)。

$$Annual\ incidece = \frac{\sum person\ years_i}{\sum cases_i}$$

表 4-7: 男性と女性の大腸がんの発生率

ВМІ		男性			女性	
(kg/m²)	対象 (人)	人•年	大腸がん	対象 (人)	人•年	大腸がん
			(人)			(人)
<19	9,512	90,945	159	14,467	146,752	130
19 < 21	27,136	286,484	501	32,423	353,214	314
21 < 23	42,789	464,961	801	48,060	537,047	480
23 < 25	41,648	464,000	805	42,249	478,890	438
25 < 27	22,875	257,394	480	25,623	291,735	301
27 < 30	11,436	130,097	250	15,830	180,692	192
≥ 30	2,531	28,724	59	4,805	54,565	69
全体	157,927	1,722,604	3,055	183,457	2,042,895	1,924

年間発生率	0.001773	0.000942
	(男性 10 万人あたり 177.3 件)	(女性 10 万人あたり 94.2 件)

BMI: 体格指数.

### 閉経後の乳がん

閉経後日本人女性における BMI と乳がん発生リスクの関連を評価した研究に基づいて発生率を推定した[48]。この研究は、183,940 人の女性からなる日本の 8 つの人口ベースのコホート研究で、11.93 年間の追跡調査中に 1,783 人が乳がんを発生した。このうち 301 人が閉経前、1,482 人が閉経後に発生した。COM における日本人の閉経後乳がんの相対リスクは、BMI の 1kg/m²単位増加あたり 1.05 と推定された。閉経後女性の乳がんの年間発生率は、次の式に基づき、10 万人の女性あたり 80 人と推定された (表 4-8)。

$$Annual\ incidece = \frac{\sum person\ years_i}{\sum cases_i}$$

表 4-8: 閉経後女性の乳がん発生率

BMI (kg/m ²)	閉経後女性の乳がん				
_	対象者 (人)	人年	閉経後乳がん		
			(人)		
<19	13,979	134,923	80		
19 < 21	30,966	310,109	187		
21 < 23	46,417	483,581	387		
23 < 25	41,091	438,082	390		
25 < 27	25,207	273,160	227		
27 < 30	15,539	169,684	159		
≥ 30	4,713	50,850	52		
	177,912	1,860,389	1,482		
年間発生率	0.0008 (女性 10 万人あたり 80 人)				

BMI: 体格指数.

### 閉経後の子宮内膜がん

日本人における子宮内膜がんの発生リスクは、アジア人を対象とした BMI と子宮内膜がん

の関連を検討した研究に基づいて推定した [49]。この研究は、バイオバンクジャパンプロジェクトの症例 46,837 人 (子宮内膜がん 909 人) と対照群 39,556 人を用いた 5 つの婦人科疾患の症例対照研究である。子宮内膜がんのオッズ比 (OR) は、BMI の 1kg/m² 単位増加あたり 1.22 であり、OR を相対リスク (RR) に変換した。子宮内膜がんの相対リスクは BMI の 1kg/m² 単位増加あたり 1.214 と推定された (表 4-9)。

表 4-9: 日本における子宮内膜がんのリスク

	子宮内膜がん
オッズ比	1.22
症例数	909
コントロール	39,556
確率	0.02246
相対リスク	1.214

アジアにおける子宮内膜がんの発生率は、2000年の子宮内膜がんの年齢別発生率の傾向を示したレビュー研究から得られた [50]。発生率は閉経前および閉経周辺期では低く、更年期 (閉経後) にピークに達する。COM における子宮内膜がんは閉経後女性に注目する必要があるため、45~69歳の発生率のみが含まれた。これは女性 10万人あたり 20人と推定される。

### 人工膝関節置換術

BMI と人工膝関節置換術の発生リスクとの関連性は、Singapore Chinese 集団を対象に実施された研究から得られた [51]。この研究は、1993 年から 1998 年の間に 45 歳から 74 歳までの 63,257 人の参加者 (44%が男性) を募集した。63,257 人のうち、1,649 人が人工膝関節置換術を受け、そのうち 83%が女性だった。Cox 回帰分析の結果、人工膝関節置換術のリスクは BMI の上昇と強く関連しており、BMI1kg/m² 増加あたりハザード比 は 1.3 上昇した。

日本人対象集団における人工膝関節置換術の発生率は、日本の健康保険請求の全国データベースから実施率と傾向を解析した研究から得た [52]。2017 年の年間人工膝関節置換術は 82,304 人、そのうち 80%が女性であった。2017 年の人工膝関節置換術の平均実施率は、人口 10 万人あたり 65.2 人と推定された。65 歳未満と 65 歳以上の人工膝関節置換術の平均実施率は、表 4-10 に示されている。

### 表 4-10: 年齢層別の人工膝関節置換術の発生率 [52]

年齢区分	2017 年の人工膝関節置換症例	累積発生率 (%)		
50-54	615	0.76		
55-59	1,877	3.07		
60-65	4,601	8.73		
65-69	10,914	22.15		
70-74	16,694	42.69		
75-79	22,342	70.18		
80-84	17,625	91.87		
85-89	6,063	99.33		
90 歳以上	548	100		
人口 10 万人あたりの人工膝関節置換術の平均発生率				
65 歳未満	65.2*8.73	人口 10 万人あたり 5.690		
65 歳以上	65.2*(100-8.73)	人口 10 万人あたり 59.510 人		

さらに、COM に合致した発生率を算出するため、Leung らによる人工膝関節置換術のリスクを日本の発生率データと統合した [51]。発生率は 10 万人あたり 65.2 人で、日本の人口構成 (65 歳未満と 65 歳以上の男女比) と男女間の人工膝関節置換術発生率比 (1:4)に基づいて按分した。65 歳未満と 65 歳以上の男女別の人工膝関節置換術発生率は、表 4-11 に示した。

表 4-11: 性別および年齢別の人工膝関節置換術の発生率

		男性		女性	
	全体	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
人口	10 万人	35,210	13,490	37,090	14,210
イベント	65.2	1	12	5	48
発生率	10 万人あたり	3.23	88.23	12.27	335.03

#### 高尿酸血症と痛風

日本肥満学会の肥満に関連する合併症を考慮し、高尿酸血症 (血清尿酸 [sUA] > 7mg/dLと定義) と、その最も一般的な合併症である痛風の発生を、日本人/東アジア人のデータを用いて実装した。高尿酸血症はほとんどが無症候性だが、突然の一過性の関節炎発作を特徴とし、激しい痛みと障害を引き起こす痛風発生の重要な危険因子である。そのため、高

尿酸血症と痛風の両方が COM に追加された。高尿酸血症は、モデルを簡潔にするためにベースラインにおける合併症(ベースラインの有病率を設定し、他の状態への移行や死亡率には影響しない)として含められた。一方で、痛風は累積発生率によってモデル化され、高尿酸血症の場合は発生率が高く、コホートの BMI 等の要因に依存する。費用と効用値の低下は痛風の発生に起因し、無症候性の高尿酸血症に起因しないものとした。

#### 高尿酸血症の有病率

日本人成人 90,047 人 (18~85歳) と米国の国民健康栄養調査の成人 14,734 人の横断的データを用いて、日本人とアメリカ人における BMI レベル別の高尿酸血症のリスクを評価した[34]。この研究では、日本と米国の高尿酸血症の有病率も比較した。ベースライン (すなわち、基準 BMI) での高尿酸血症の有病率は日本の方が米国よりも高かった (日本:基準 BMI 22.4 kg/m²で13.5%; 米国:基準 BMI 28.3 kg/m²で12.8%)。BMI が高い場合の高尿酸血症の有病率の増加は、同研究から得たもので、BMI 1 単位増加につき、日本人では高尿酸血症を発生するオッズが 1.157 であると報告された。その後、OR を RR に変換すると、高尿酸血症は、日本では BMI 1kg/m²単位増加あたり相対リスクは 1.13 と推定された。

### 高尿酸血症の有病率に基づく痛風の発生率の推定

痛風の発生率は Chen たちの研究から得た [53] (表 4-12)。この研究では、高尿酸血症がある場合の痛風発生率は、男性では高尿酸血症がない場合に比べて 5.8 倍、50 歳以下の女性では 4.66 倍、50 歳以上の女性では 4.27 倍高いと推定された。これに基づき、痛風発生率は、高尿酸血症の有無にかかわらず COM に含められた。

表 4-12: Chen らによる高尿酸血症の有無による痛風発生率

	男性	女性	
		51 歳以上	50 歳以下
追跡期間 (6.5年) における累積発生率	5.0%	2.4%	0.6%
高尿酸血症における痛風 HR	5.80	4.27	4.66
高尿酸血症のない場合の追跡期間における痛風	1.8%	1.7%	0.5%
発生率			
高尿酸血症のある場合の追跡期間における痛風	10 F0/	7 10/	2.20/
発生率	10.5%	7.1%	2.2%

HR: ハザード比.

#### 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の有病率

NAFLD は、日本および東アジアの有病率に基づく疾患としてモデルに組み込まれた。この モデルでは、NAFLD による費用や効用値の低下は考慮されておらず、以下で説明するように、 代償不全性肝硬変、肝細胞がん/肝臓がん、および肝移植に発展した場合にのみ考慮された。

まず、江口らによって報告された日本人集団における NAFLD の有病率を参照した [54]。 基準 BMI 23.3kg/m²を適用した結果、男性では 41%、女性では 18%だった。次に、 NAFLD と BMI の関連性は、Pang らによる中国 Kadoorie バイオバンクの分析から得られ た [55]。Pang らは慢性肝疾患のサブタイプ別の関連分析に基づいて、BMI の 1 標準偏差 増加ごとに相対リスク 2.0 を報告した。モデルではこれを基に BMI 1kg/m²単位増加あたり 相対リスク 1.23 と再計算した。

さらに、非代償性肝硬変および肝臓がんの年間発生率は Estes らから取得した [36]。 NAFLD 患者 10万人年あたり、それぞれ34人と5人であった。同じ研究から算出したところ、 非代償性肝硬変と肝臓がんに起因する肝移植の発生率は、それぞれ10万人年あたり68人と131人であった。

#### 4.1.2.5 死亡率

モデルでは、疾患死亡率、一般集団の死亡率、BMI 単位あたりの死亡リスク増加を HR で調整した BMI 依存死亡率を組み合わせて死亡率を算出可能である。詳細については、別添9.2 で説明を行った。なお、日本人およびアジア集団においては、BMI と全死亡率の関係が明確に示されていないことから、BMI 依存死亡率を考慮せず、一般集団の非特異的死亡率及び疾患死亡率のみを考慮することとした [56]。

死亡率は、年齢と性別によって異なり、一般集団の人口統計から得られる非特異的な死亡率を基にしている。また、疾患イベント (脳卒中、MI、UA、人工膝関節置換術、致命的な肥満症手術) や合併症 (ACS 後、脳卒中後、2 型糖尿病、がん) に応じて、死亡率は変動することとした。

#### 循環器疾患 (CVD) イベントの死亡率

モデルでは CVD (MI、UA、脳卒中) に関連する死亡率を考慮し、MI、UA、脳卒中の発生年に死亡率が高まることとした (表 4-13)。MI または UA に関連する死亡率は重み付けされ、ACSを発生したコホートに適用され、脳卒中に関連する死亡率は脳卒中を発生したコホートに適用された。TIA はすべて非致死的とみなされた。なお、入院と院外の両方の死亡率を考慮した。

#### 表 4-13:日本/東アジアにおける心血管疾患による死亡率

循環器疾患イベント	死亡確率 (女性)	死亡確率 (男性)	参考文献
急性心筋梗塞	0.200	0.200	
芯住心肋使基	0.388	0.388	2014. [57]
不安定狭心症	0.388	0.388	同上
PV A ch	™## 0.13 <i>C</i>		Takashima et al.
脳卒中 	0.136	0.136	2020. [42]

### がんの死亡率

初年度の各がんの特異的ながん死亡率は、がんの種類により異なり (表 4-14)、がん発生イベント 1 回にのみ適用される。がん発生後の 1 年以内の死亡率とは別に、モデルでは長期的ながん死亡率が毎年適用された。モデルの簡略化のため、この長期的ながん死亡率は全ての種類のがんの平均死亡率となっており、限局のがんの 5 年相対生存率から差分を取る形でがん死亡率を算出した (=1-0.924) (表 4-15)。

表 4-14: 初年度のがん死亡率

がん/非代償性肝硬変	死亡確率	参考文献
大腸がん	0.3374	がん登録データ 2019. [58]
乳がん	0.1560	同上
子宮内膜がん	0.1486	同上
肝臓がん 0.693		Fujiyama et al. 2021.
	0.693	[59]
非代償性肝硬変	0.433	同上

表 4-15: 長期がん死亡率

	死亡確率	参考文献
がん	7.6%	がん登録データ 2019. [58]

### 人工膝関節置換術の死亡率

人工膝関節置換術は、死亡率に関連しており、モデルでは人工膝関節置換術が発生した際に適用される。現在のモデルに含まれている死亡率は 0.0036 である [60]。

### 一般集団の非特異的 (全死因) 死亡率

一般集団の非特異的 (全死因) 死亡率は生命表に基づく [61]。糖尿病、心血管疾患、

がん (がんの長期的な死亡率は上述) の既往歴に伴う長期的な死亡リスクが、これらの合併 症の既往歴を反映した健康状態のコホートの一般人口の死亡率を調整するために使用された。

糖尿病に関連する長期的な死亡率は、ICD10コードE10-E14による死亡リスクを示す寿命表から取得できる。このようなデータは、WHOの死亡統計表 [62] より国ごとに利用可能である。これらの糖尿病に関連する死亡率がモデル内の糖尿病の健康状態に当てはめられた。

CVD イベントによる死亡率に加えて、ACS または脳卒中発生後のコホートの死亡率は、先行研究で報告された係数を用い、一般集団の死亡率を調整して推計された(表 4-16)。

表 4-16:一般集団の死亡率調整に用いられる相対リスク

肥満合併症	相対リスク	参考文献
ACS 後	1.3	Johansson, Rosengren et al. 2017. [63]
脳卒中後	2.0	Brammås, Jakobsson et al. 2013. [64]

ACS: 急性冠症候群(急性心筋梗塞または不安定狭心症).

# 4.1.2.6 治療中断

このモデルでは、以下の治療中断を考慮した。

## 最大治療期間

本モデルでは最大治療期間を 1 年間とした。ウゴービの最適使用推進ガイドラインによると、「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」とある。しかしながら、本モデルは、年単位でのみ最大治療期間を設定することが可能であることから 68 週間により近い 1 年間 (52 週間)を最大治療期間とした。最大治療期間後はキャッチアップ率に応じて治療効果が徐々に失われる。

最大治療期間を変更することによる ICER の変動幅を確認するためにシナリオ分析として 最大治療期間を2年間に設定した。

### 臨床試験におけるセマグルチドの治療中断率

本モデルでは有害事象等による治療中断を考慮した。サイクルごとの治療中断は、STEP 6 試験における中止時点までの Kaplan-Meier 曲線を適用した。臨床試験においては、セマグルチドおよびプラセボの投与を中止した場合でも、食事療法・運動療法が継続されると想定されていた。そのため、本モデルでは治療期間中のサイクルごとの治療中断はセマグルチドのみに適用され、治療中断後は食事療法・運動療法に切り替わることとし、食事療法・運動療法は治療中断を考慮せず食事療法・運動療法を継続すると仮定した。

# 肥満症治療(セマグルチドおよび食事療法・運動療法)からの脱落率

費用対効果専門組織において決定された分析枠組みでは、「費用対効果の推計にあたっては、日本における診療実態 (継続率等)を反映させるものとする」とある。そのため、肥満症治療 (セマグルチドおよび食事療法・運動療法) からの脱落率を、モデルにおいて考慮した。肥満症治療から脱落した患者は無治療状態になる。

現行の診療報酬制度では、運動療法の指導や提供に該当する診療行為は存在しないた め、レセプトデータに基づいて脱落率を推定することは適切ではなく、文献データに基づいて推 定することが妥当と考えられた。肥満症診療ガイドライン 2022 には「肥満者は、自分自身の 怠慢や努力不足により肥満が生じているという否定的な自己像を持っているため、受診を躊躇 し診療の機会を逃していたり、治療を開始しても減量効果が乏しいと脱落することが多い」と言 及されており、脱落率に重要な要因になると考えられる [1]。 セマグルチドの臨床試験であ る STEP 6 試験では、セマグルチド群とプラセボ群(食事療法・運動療法)間で 68 週時点の 5%以上の体重減少を達成した被験者の割合がセマグルチド群で有意に高いことが示されて いる。10%以上、15%以上の体重減少を達成した被験者の割合についても同様に有意な差 が示されている。さらに、セマグルチド群での体重減少は早期からみられ、試験期間を通じて 持続していた。したがって、費用対効果分析モデルにおいてもセマグルチドと食事療法・運動 療法間で体重減少効果の差に伴う脱落率の差を考慮する必要性があると考えられた。脱落率 と体重減量効果およびその他の要因の関係性を明らかにすることを目的として、SR を実施し た。以下に当該 SR の PICOS および選択基準、除外基準示す。文献検索に使用したデータ ベースは PubMed を使用し、検索期間は 2014 年 1 月から 2024 年 6 月とした。 スクリーニ ング方法については、3.2.2 項と同様の手法を行った。検索式は別添 9.3 に示す。

表 4-17: 脱落率と体重減量効果およびその他の要因の関係性に関する SR の PICOS

PICOS	組み入れ基準	除外基準
対象集団 (P)	肥満患者	なし
介入技術 (I)	食事療法·運動療法	なし
比較対照技術 (C)	なし	なし
アウトカム (0)	<ul> <li>食事療法・運動療法からの脱落率</li> <li>食事療法・運動療法からの脱落率に関連する要因のリスク比、ハザード比、オッズ比(治療効果等)</li> </ul>	食事療法・運動療法からの脱落率の 記述はあるが、脱落率に関連する要 因のデータは記述されていない

	• 無作為比較試験	•	レター、議事録、コメント、レビュ
	• 非無作為化試験		_
研究デザイン (S)	●  観察研究	•	動物試験
		•	ケースシリーズ
		•	症例報告
文献検索期間	2014年1月から2024年6月	なし	
言語	<ul><li>英語</li></ul>		
	● 日本語		

139 の文献が特定され、スクリーニングの結果、2 つの文献が食事療法・運動療法からの 脱落率および脱落率に関連する要因のリスク比、ハザード比、オッズ比 (治療効果等) を報告していた。以下、PRISMA フローチャートおよび 2 つの文献の内容を紹介する。

図 4-2. 脱落率と体重減量効果およびその他の要因の関係性に関する SR の PRISMA フローチャート

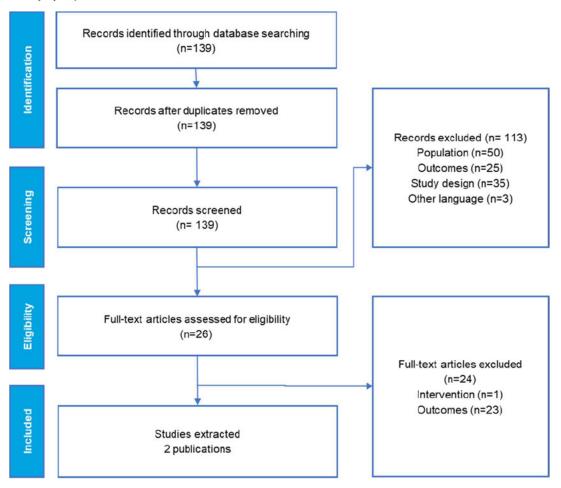


表 4-18: 脱落率と体重減量効果およびその他の要因の関係性に関する SR の結果

著者、発表年	Colombo et al. 2014	Yamada et al. 2015
実施国	イタリア	日本
研究手法	後ろ向き観察研究	後ろ向き観察研究
介入	6 か月間の食事行動変容プログラム	入院中の食事療法・運動療法プログ
		ラム
サンプルサイ	98 例	120 例 (脱落集団: 32 例)
ズ		
アウトカム	6 か月間の食事行動変容プログラム	退院後の食事療法・運動療法プログ
	(運動についての確認も含む) からの	ラムからの脱落率と脱落要因
	脱落率と脱落要因	
主要な結果	• 1か月時点での総脱落率: 21%	• 総脱落率: 27% (中央値 1.8
	・ 6 か月時点での総脱落率: 57%	年)
	・ オッズ比 (早期の体重減少効果	・ ハザード比 (5%以上 7%未満
	と脱落率): 0.57 (95% CI	の体重減少の達成と脱落率):
	0.34-0.95)	0.51 (95% CI 0.15-1.7)
		<ul><li>ハザード比 (2 型糖尿病と脱落</li></ul>
		率): 0.44 (95% CI 0.19-
		1.06)
出典	[65]	[66]

CI: 信頼区間; SR: システマティックレビュー.

上記 2 件の文献のうち、Yamada et al. 2015 は本邦の研究であるものの、心血管疾患等の肥満症合併症を抱えている患者が除外されていること、BMI が 35 kg/m²の重度の肥満症患者が対象であること、入院下で 5%以上体重減少を目的としたプログラムを受け、食事・運動習慣の改善が図られており、一般的な肥満症患者と比べ積極的な介入を受けた患者であることが考えらえた。以上より、Yamada et al. 2015 の対象患者は本費用対効果評価の対象患者から乖離していることが考えられた。また、Yamada et al. 2015 で報告されている脱落率は、サブグループ集団の Kaplan-Meier 曲線の Figure で経時的に示されているが、全体集団の具体的な脱落時期や脱落率は報告されていなかった。また、脱落要因として検討されている体重減少効果は入院時の積極的な介入についてのものであり、退院後の食事療法・運動療法プログラムに対する体重減少効果の関係を見たものではなかった。

一方で Colombo et al. 2014 についてはイタリアの研究であるものの、BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満症患者であり、肥満症合併症についても特段の除外条件は存在しなかった。時点間の脱落率についても明確な数値を報告していた。また、6 か月間の食事行動変容

プログラム(運動についての確認も含む)からの総脱落率と脱落要因を報告していた。そのため、基本分析においては、Colombo et al. 2014 の数値を利用し、Yamada et al. 2015についてはシナリオ分析で検討することとした。

Colombo et al. 2014 は 1 か月と 6 か月時点の総脱落率(それぞれ 21%、57%)を報告しており、本モデルでは、これを 2 サイクル目(3-6 か月)、3 サイクル目(6-9 か月)の食事療法・運動療法群の総脱落率とした。4 サイクル目(9-12 か月)の総脱落率は、Cannon et al. 2020 で報告された National Diabetes Prevention Program lifestyle change program からの脱落率を参照し作成した [67]。Cannon et al. 2020 の Figure 1A では時間経過とともに線形に脱落することが報告されている。また本文中には 18 週と 44 週時点のプログラムの継続率が報告されており、これらの数値から 1 週間あたりの脱落率を算出した。その後、6 か月時点の総脱落率 57%を基準として、3 か月間で増加する脱落率を1 週間あたりの脱落率から算出し、4 サイクル目の総脱落率を %とした。5 サイクル目以降の脱落率は最大治療期間が 1 年間と設定しているため、新たな脱落率の増加は検討しなかった。

セマグルチドは、STEP 6 試験において食事療法・運動療法に対し、セマグルチドによる治療で 5%以上の体重減少を達成する被験者の割合が有意に高いことが示されている [2]。また、Colombo et al. 2014 では統計的な有意差をもって、早期の体重減少効果が脱落率を減少させることが示されている (オッズ比 0.57, 95% CI 0.34-0.95)。そのため、セマグルチド群については、このオッズ比の 0.57を をそれぞれ 2 サイクル目、3 サイクル目、4 サイクル目の総脱落率とした ( 2 型糖尿病を合併している肥満症および 2 型糖尿病を合併していない肥満症どちらも同じ総脱落率を使用した。

#### 4.1.2.7 治療効果

治療後期間 - キャッチアップ率

# 食事療法•運動療法群

食事療法・運動療法を実施すると、一定程度の間治療効果が認められる。しかしながら、治療効果が永続的に持続することはなく、一般的には一定程度の期間が経過すると徐々に治療効果が減弱していくと考えられる。このような治療効果の減弱は全ての患者で同じ時期に一斉に始まるわけではなく、患者によってその時期は異なる。これを集団の傾向としてモデル上に表す場合、一定の幅をもった期間内(本モデルでは治療期間後、3年の間)に、治療効果の減弱によって検査値が自然変動に従う患者の割合が徐々に増えていく。サイクル毎の当該患者の割合を示したものが「キャッチアップ率」である。

### セマグルチド群

セマグルチドによる治療中止後の治療効果が減弱する患者の割合をサイクル毎に示したものが「キャッチアップ率」である。これを集団の傾向としてモデル上に表す場合、一定の幅をも

った期間内 (本モデルでは治療期間後、4年の間) に、治療効果の減弱によって検査値が食事療法・運動療法群の値に従う患者の割合が徐々に増えていく。

# キャッチアップ率の設定

セマグルチド群のキャッチアップ率は、STEP 1 Extension Study から導出された [68]。 減量効果が失われる程度は種々の要因に依存するが、一般に減量効果が大きいほど、より 大きく失われる [68, 69]。セマグルチド群と比較して食事療法・運動療法群の治療効果が小 さいことは STEP 1 extension study を含む STEP 試験のプログラムで一貫して示されてい る [2, 68, 70]。このことを踏まえ、食事療法・運動療法群のキャッチアップ率はセマグルチド 群よりも緩やかな設定にすることがより適切と考え、治療効果の減弱が、より緩やかな設定で ある Ara, Blake et al. 2012 のキャッチアップ率を使用することとした [71]。

表 4-19: 治療後のキャッチアップ率

治療中止後	体 重 、	参考文献	Pre-	参考文献
のサイクル	SBP 、脂		diabetes か	
	質、HbA1c		らの改善	
セマグルチド群				
+1 サイクル	64%	STEP 1 Extension	34%	STEP 1 Extension
		Study [68]		Study [68]
+2 サイクル	87%	STEP 1 Extension	69%	STEP 1 Extension
		Study [68]		Study [68]
+3 サイクル	95%	STEP 1 Extension	100%	STEP 1 Extension
		Study [68]		Study [68]
+4 サイクル	100%	STEP 1 Extension		
		Study [68]		

HbA1c: hemoglobin a1c, SBP: 収縮期血圧. なお、食事療法・運動療法については、Ara, Blake et al. 2012 を参考に、+1 サイクル毎に、33%、67%、100%(サイクル+1 と同じレートが累積的に適用)のキャッチアップ率を適用する[71]。

### 治療後期間 - Return to value of natural progression

キャッチアップ率に関連する自然な体重増加は、NICE (CG43 2006) で開発されたモデルでも適用されている肥満症のモデルにおいて一般的な仮定である。英国臨床実践研究データリンク (CPRD) を使った上記の Ara, Blake et al. 2012 の分析でもその仮定は考慮されており、肥満患者 10 万人のサンプルの分析により、非 2 型糖尿病患者の男性では 0.1447 kg/m²、女性では 0.1747 kg/m²の BMI の年間増加が報告された。また 2 型糖尿病患者では、男女ともに 0.0398 kg/m²の BMI の年間増加が報告された [71]。

なお、モデルでは自然な体重増加は、対照群も含め、コホート内での生存年数が増えるごとに均等に適用される。実際の臨床診療で観察されるように、体重増加は平均して65~70歳で飽和に達する [72]。

# 治療後期間 - 2型糖尿病患者における HbA1c の推移

2 型糖尿病患者の HbA1c は、罹病期間に応じて変化することが報告されている。このモデルにおける HbA1c の増加は、United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model (UKPDS no. 68) から得られたもので、英国の 3,642 人の患者データを使用して推定された [73]。このモデルでは、ベースラインの HbA1c と糖尿病罹病期間の関数として、時間経過に伴う HbA1c の増加を算出することができる。HbA1c の増加は、ベースラインの Hb1Ac と想定される 3 年間の罹病期間に基づいて推定される。ベースラインの HbA1c が 8.2%の場合の HbA1c の軌跡は、次の図に示されている (図 4-3)。

H1c progression according to UKPDS 68 implementation by Philip Clarke (UK68)

9.5

9

8.5

7.5

7

6.5

6

5.5

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40

Time from model start (years)

図 4-3: UKPDS 68 によるモデル開始からの HbA1c (%) の増加

HbA1c: ヘモグロビン A1c; T2DM: 2 型糖尿病.

2 型糖尿病を合併している肥満症のモデルの場合、上述の HbA1c の増加がモデル化された。一方で、2 型糖尿病を合併していない肥満症のモデルの場合、一部の患者が 2 型糖尿病を発症した場合、発症した群と発症していない群が存在するコホート全体の HbA1c の推移を予測することが複雑になることが考えられた。モデルの簡略化のため、ベースラインの HbA1c ■ %を 2 型糖尿病有病率と 2 型糖尿病の経時的な発症率に適用し、HbA1c は罹病期間により増加しないと仮定した。

## 4.1.3 モデルで使用した仮定

本モデルで使用した仮定を以下に示す。

- 有病率の割合の減少に基づいて pre-diabetes コホートからのみ合併症なしの健康 状態 (2 型糖尿病後コホート) への遷移が考慮された。
- 非致死的な MI または UA の後に ACS 後の健康状態 (ACS 後コホート) へ遷移する。ACS 後コホートは、次のサイクルで再度の MI や UA イベントを発生する可能性があるが、同じ ACS 後コホートにとどまるか、脳卒中または TIA を発生して ACS 後 + 脳卒中後コホートに遷移する。
- 非致死的な脳卒中または TIA 発生後に、脳卒中後コホートに遷移する。脳卒中後コホートは、次のサイクルで再度の脳卒中や TIA を発生する可能性がある。CVD イベントを発生した場合は ACS 後+脳卒中後コホートに遷移するが、CVD イベントを発生しない場合は脳卒中後コホートにとどまる。
- 大腸がん、閉経後乳がん、閉経後子宮内膜がんの発生率に基づいて、がんコホートに遷移する。がんコホートに遷移後は、死亡または時間軸の終了までがんの状態は継続する。
- 致死的イベントの発生率、疾患特異的および一般集団の死亡率に基づいて、全ての 健康状態から死亡への遷移が考慮されている。

一般的に、各健康状態のコホートは、前のサイクル終了時の健康状態のコホートの発生率に基づいて遷移する。具体的には:

- Pre-diabetes 状態コホートは、NGT コホートよりも 2 型糖尿病の発生率が高い。
- ・ 2型糖尿病を合併しているコホートは、MI、UA、脳卒中、またはTIAの発生率は2型 糖尿病を合併していないコホートよりも高い。
- ACS 後コホートは、CVD イベントを発生していないコホートよりも MI、UA、脳卒中、または TIA の発生率は高い。
- NGT または CVD イベントを発生していない 2 型糖尿病コホートよりも ACS 後+2 型糖尿病コホートは MI、UA、脳卒中、または TIA の発生率が高い。
- 2 型糖尿病、ACS 後、脳卒中後、およびがんの各コホートの死亡率は高い。

モデル内の健康状態のコホート数を制限するために、以下を仮定した:

• Pre-diabetes コホートは、ACS または脳卒中の後に、直接 2 型糖尿病+ACS 後コホートまたは 2 型糖尿病+脳卒中後コホートに遷移する。つまり、一過性の pre-diabetes+ACS 後の状態は存在しない。この仮定は、臨床専門家からのアドバイスに基づいている。

2 型糖尿病の微小血管合併症は独立した健康状態として考慮されていない。しかし、2 型糖尿病が含まれる各コホートの一部には、血管合併症の発生率を反映した高い医療費が適用されている。

変形性膝関節症は独立した健康状態として考慮されていない。これを行うと、考慮される健康状態の数が3倍になるためである。ただし、変形性膝関節症の管理は高額な医療費を伴わないため(例:鎮痛剤での管理)、費用の観点からの過小評価は低いと予想される。ただし、QOL への影響は、変形性膝関節症の独立した健康状態を考慮しない代わりに、手術前の衰弱状態の効用値の低下を3倍にすることにより考慮した。この仮定は、モデル開発に関与した臨床専門家に支持されている。

- セマグルチド群のみで臨床試験における治療中断率が考慮され、セマグルチドから治療中断した患者は食事療法・運動療法に切り替わる。
- 肥満症治療から脱落した患者はセマグルチド群および食事療法・運動療法群全てで 無治療状態になる。

## 4.1.4 モデルで使用した健康状態の定義

モデルで使用した健康状態の定義については、4.1.2.2 項を参照。

### 4.2 分析で使用したパラメータ

表 4-20: 疫学、治療効果に関するパラメータ

変数名	値	設定根拠
自然な体重増加		
2 型糖尿病患者を合		
併していない肥満症患		
者の年間の自然な体	<b></b>	
重増加 (kg)		Ara et al 2012 Table 25 -
2 型糖尿病患者を合		英国 CPRD の分析 [71]
併している肥満症患者		
の年間の自然な体重	<b></b>	
增加 (kg)		
体重が増える最高年		臨床専門家の意見に基づく
齢 (年)		<b>姉休寺门家の息見に奉う</b> く

変数名	値	設定根拠
最高年齢後の年間の		
自然な体重減少	-	
2 型糖尿病を合併してい	る肥満症患者	
ベースラインからの体重	減少率 (%)	
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 2-3	%	STEP 6 試験; 20 週時点
717723	プラセボ:	STEE S BARAY ES XERY MI
	%	
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 4	<b> </b> %	STEP 6 試験; 68 週時点
	プラセボ:	2 123,
	%	
SBP の変化 (mmHg		
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 2-3		
	プラセボ:	 STEP 6 試験; 20 週時点
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 4	~-1.18	STEP 6 試験; 68 週時点
	プラセボ:	
<b>参加ステロール 佐の</b> 変	(lk /ma/dl)	
総コレステロール値の変		
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 2-3	プラセボ:	STEP 6 試験; 20 週時点
	フラセル:	
	セマグルチド 2.4 mg:	
	€ ₹ 7 /V 7 F 2.4 mg:	
サイクル 4	プラセボ:	STEP 6 試験; 68 週時点
	ファビボ.	
HDL コレステロール値(		
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 2-3		STEP 6 試験; 20 週時点
7-17/0 2-3	プラセボ:	○. こ. ○ p. p. p. p. p. p. p. m.
	<b>ラブに</b> 作.	

変数名	値	設定根拠
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 4		
	プラセボ:	STEP 6 試験; 68 週時点
		·
HbA1c 値の変化 (%		
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 2-3	% == -==	STEP 6 試験; 20 週時点
	プラセボ:	
	セマグルチド 2.4 mg:	
	ور کا الله الله الله الله الله الله الله ا	
サイクル 4	プラセボ:	STEP 6 試験; 68 週時点
	%	
2型糖尿病を合併してい		
ベースラインからの体重		
	セマグルチド 2.4 mg:	
	%	
サイクル 2-3	 プラセボ:	STEP 6 試験; 20 週時点
	%	
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 4	%	STEP 6 試験; 68 週時点
917704	プラセボ:	31EI 0 武族, 00 週時点
	%	
SBP の変化 (mmHg	)	
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 2-3		STEP 6 試験; 20 週時点
	プラセボ:	
	1 - 40 10 - 4	
	セマグルチド 2.4 mg:	
サイクル 4	→= 1-12	STEP 6 試験; 68 週時点
	プラセボ:	
総コレステロール値の変	张 (mg/dl)	
中のコレハノコ ル 間の女	, io (g, a.)	

変数名	値	設定根拠	
サイクル 2-3	セマグルチド 2.4 mg:	STEP 6 試験; 20 週時点	
サイクル 4	セマグルチド 2.4 mg: プラセボ:	STEP 6 試験; 68 週時点	
HDL コレステロール値(	の変化 (mg/dl)		
サイクル 2-3	セマグルチド 2.4 mg: プラセボ:	STEP 6 試験; 20 週時点	
サイクル 4	セマグルチド 2.4 mg: プラセボ:	STEP 6 試験; 68 週時点	
HbA1c (%)			
サイクル 2-3	2 型糖尿病を合併していない集団に は適用されない	STEP 6 試験; 20 週時点	
サイクル 4	2 型糖尿病を合併していない集団には適用されない	STEP 6 試験; 68 週時点	
Pre-diabetes からの	改善(%)		
サイクル 4	セマグルチド 2.4 mg: % プラセボ: %	STEP 6 試験; 68 週時点	
全体集団の有害事象			
重度の胃腸の副作用の発生率 (%)			
サイクル 1-4	0.91%	STEP 6 試験	
サイクル 5-6	3.56%	同上	
肥満症治療 (セマグルチドおよび食事療法・運動療法) からの総脱落率			
2 サイクル目(3-6 か月)/ 3 サイクル目(6-9 か月)/ 4 サイクル目(9-12 か月)			

変数名	値	設定根拠	
		Colombo et al. 2014	
		[65]、4 サイクル目の脱落率	
セマグルチド		については Cannon et al.	
		2020 より算出 (4.1.2.6 項	
		参照) [67]。	
食事療法•運動療法		同上	
肥満外科療法			
		Oshiro et al. 2021	
肥満外科療法前の	32.5	「2020 年時点の NHS にお	
BMI (適格基準)	52.5	けるバリアテリックス手術の	
		適応、表 1a」[74]	
肥満外科療法の年	0.0103%	Oshiro et al. 2021[74]	
間施術率	0.010370	0311110 et al. 2021[74]	
肥満外科療法の最	51.0	Kobayashi et al. 2017	
高年齢	51.0	[75]	
肥満外科療法後の			
重篤な有害事象の発	1.64%	Ohta et al. 2019. [76]	
生率			
肥満外科療法の種類			
胃バイパスの割合	8%	Oshiro et al. 2021 [74]	
腹腔鏡下バンディン	3%	同上	
グの割合		1.32	
スリーブ状胃切除の	89%	同上	
割合			
肥満外科療法の効果ー2型糖尿病を合併している肥満症患者			
1 年後の平均的な肥		3 種類の肥満外科療法 (胃	
満外科療法における	%	バイパス、腹腔鏡下バンディ	
体重減少率 (%)	,,	ングおよびスリーブ状胃切除	
,		術)の加重平均	
1 年後の胃バイパス		Sjöström et al. 2004; ス	
による体重減少率	-32.0%	ウェーデン肥満症研究 [77]	
(%)			

変数名	値	設定根拠
1 年後の腹腔鏡下バ		
ンディングによる体重	-20.0%	同上
減少率 (%)		
1 年後のスリーブ状		
胃切除術による体重	-25.0%	同上
減少率 (%)		
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る1年後のSBP変		バイパス、腹腔鏡下バンディ
		ングおよびスリーブ状胃切除
化量 (mmHg)		術) の加重平均
胃バイパス手術 1年		Demssie et al. 2012 に基
後の SBP 変化量		_
(mmHg)		づいて再計算 [78]
腹腔鏡下バンディン		
グ手術1年後のSBP		同上
変化量 (mmHg)		
スリーブ状胃切除術		
1 年後の SBP 変化		同上
量(mmHg)		
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る 1 年後の総コレス		バイパス、腹腔鏡下バンディ
テロール変化量		ングおよびスリーブ状胃切除
(mg/dl)		術) の加重平均
胃バイパス手術 1 年		Demosio et al. 2012 (=#
後の総コレステロー		Demssie et al. 2012 に基
ル変化量 (mg/dl)		づいて再計算 [78]
腹腔鏡下バンディン		
グ手術 1 年後の総コ		
レステロール変化量		同上
(mg/dl)		
スリーブ状胃切除術		
1 年後の総コレステ		
ロール変化量		同上
(mg/dl)		

変数名	値	設定根拠
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る1年後のHDLコレ		バイパス、腹腔鏡下バンディ
ステロール変化量	<b></b>	ングおよびスリーブ状胃切除
(mg/dl)		術) の加重平均
胃バイパス手術 1年		
後の HDL コレステロ		Demssie et al. 2012に基
ール変化量		づいて再計算 [78]
(mg/dl)		
腹腔鏡下バンディン		
グ手術 1 年後の		同上
HDL コレステロール		PJ工
変化量 (mg/dl)		
スリーブ状胃切除術		
1年後の HDLコレス		
テロール変化量	<b></b>	同上
(mg/dl)		
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る 1 年後の HbA1c	%	バイパス、腹腔鏡下バンディ
変化量 (%)	70	ングおよびスリーブ状胃切除
发心里(70)		術)の加重平均
胃バイパス手術 1 年		Demssie et al. 2012 に基
後の HbA1c 変化量	%	づいて再計算 [78]
(%)		ラ((で円前井 [/0]
腹腔鏡下バンディン		
グ手術 1 年後の	%	同上
HbA1c 変化量 (%)		
スリーブ状胃切除術		
1 年後の HbA1c 変	%	同上
化量 (%)		
肥満外科療法の致	0.070/-	Alam et al. 2017 [70]
死率 (%)	0.07%	Alam et al. 2017 [79]
肥満外科療法の効果-2型糖尿病を合併していない肥満症患者		

変数名	値	設定根拠
1 年後の平均的な肥		3 種類の肥満外科療法 (胃
満外科療法における	0/	バイパス、腹腔鏡下バンディ
体重減少率 (%)	%	ングおよびスリーブ状胃切除
体星减少半(%)		術) の加重平均
1 年後の胃バイパス		Sjöström et al. 2004; ス
による体重減少率	-32.0%	ウェーデン肥満症研究 [77]
(%)		
1年後の腹腔鏡下バ		
ンディングによる体重	-20.0%	同上
減少率 (%)		
1 年後のスリーブ状		
胃切除術による体重	-25.0%	同上
減少率 (%)		
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る 1 年後の SBP 変		バイパス、腹腔鏡下バンディ
化量 (mmHg)		ングおよびスリーブ状胃切除
D重 (IIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIII		術) の加重平均
胃バイパス手術 1年		Demssie et al. 2012 に基
後の SBP 変化量		づいて再計算 [78]
(mmHg)		30°CHIH # [/0]
腹腔鏡下バンディン		
グ手術1年後のSBP		同上
変化量 (mmHg)		
スリーブ状胃切除術		
1 年後の SBP 変化		同上
量 (mmHg)		
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る 1 年後の総コレス		バイパス、腹腔鏡下バンディ
テロール変化量		ングおよびスリーブ状胃切除
(mg/dl)		術) の加重平均
胃バイパス手術 1年		Demssie et al. 2012 に基
後の総コレステロー		Demssie et al. 2012 に基 づいて再計算 [78]
ル変化量 (mg/dl)		- ンパン(丹可昇 [/0]

変数名	值	設定根拠
腹腔鏡下バンディン		
グ手術 1 年後の総コ		
レステロール変化量		同上
(mg/dl)		
スリーブ状胃切除術		
1 年後の総コレステ		
ロール変化量		同上
(mg/dl)		
肥満外科療法におけ		3 種類の肥満外科療法 (胃
る1年後のHDLコレ		バイパス、腹腔鏡下バンディ
ステロール変化量		ングおよびスリーブ状胃切除
(mg/dl)		術) の加重平均
胃バイパス手術 1年		
後の HDL コレステロ		Demssie et al. 2012 に基
ール変化量	<b></b>	づいて再計算 [78]
(mg/dl)		
腹腔鏡下バンディン		
グ手術 1 年後の		
HDL コレステロール	<b></b>	同上
変化量 (mg/dl)		
スリーブ状胃切除術		
1年後の HDLコレス		
テロール変化量		同上
(mg/dl)		
四洋 は 利 赤 汁 ニナバナ		3 種類の肥満外科療法 (胃
肥満外科療法におけ		バイパス、腹腔鏡下バンディ
る 1 年後の HbA1c	%	ングおよびスリーブ状胃切除
変化量 (%)		術) の加重平均
胃バイパス手術 1年		Demssie et al. 2012 に基
後の HbA1c 変化量	%	
(%)		づいて再計算 [78]
腹腔鏡下バンディン		
グ手術 1 年後の	%	同上
HbA1c 変化量 (%)		

変数名	値	設定根拠
スリーブ状胃切除術		
1 年後の HbA1c 変	%	同上
化量 (%)		
肥満外科療法の致	0.070/	Alam at al. 2017 [70]
死率 (%)	0.07%	Alam et al. 2017 [79]
疫学情報		
心血管疾患のうち、	15.2%	Yui et al. 2007 [45]
心筋梗塞の割合	13.270	Tur et al. 2007 [43]
心筋梗塞の致死率/		
イベント年内の死亡	38.8%	Rumana et al. 2014 [57]
(28 日の致死率)		
心血管疾患のうち、	9.8%	Yui et al. 2007 [45]
狭心症の割合	9.070	Tur et al. 2007 [43]
狭心症の致死率/イ	38.8%	Pumana et al. 2014 [E7]
ベント年内の死亡	30.6%	Rumana et al. 2014 [57]
心血管疾患のうち、	75.0%	Uchiyama et al. 2021
脳卒中の割合	73.0%	[44]
脳卒中の致死率/イ	13.6%	Takashima et al. 2020
ベント年内の死亡	13.0%	[42]
脳卒中全体に占める	4.4%	Virgues et al. 2004 [42]
TIA の割合	4.4%	Kimura et al. 2004 [43]
虚血性脳卒中と出血		
性脳卒中の合計に占	64.2%	Takashima et al. 2020
める虚血性脳卒中の	04.270	[42]
割合		
人工膝関節置換術	0.36%	Sinclair et al. 2021. [60]
の致死率	0.30%	Siliciali et al. 2021. [00]
大腸がんの致死率		がん登録データ 2019.
(1年目)	33.7%	[58]; 2019 年大腸の粗死
(1 + 1)		亡率を粗罹患率で割り算した
乳がんの致死率 (1		同上; 2019 年乳房の粗死
	15.6%	亡率を粗罹患率 (女) で割
年目)		り算した

変数名	值	設定根拠		
子宮内膜がんの致死		同上; 2019 年子宮体部の		
率 (1 年目)	14.9%	粗死亡率を粗罹患率で割り		
+ (2+4)		算した		
		Fujiyama et al. 2021; 脱		
非代償性肝硬変の	43.3%	分解性肝硬変患者における		
致死率	1515 76	5 年間の累積生存率の補数		
		[59]		
肝細胞がんの致死率	69.3%	同上		
肝移植の致死率 (イ	6.8%	Gong et al. 2020;初期肝		
ベント)	0.0 70	移植入院時の死亡率 [80]		
がんの致死率 (2 年		がん登録データ 2019.		
目以降)	7.6%	[58];限局の 5 年相対生存		
1 × × × ×		率から		
がんの発生率				
男性の大腸がん				
(BMI 18.5-23 の基	0.18%	Matsuo et al. 2012. [47]		
準群)				
女性の大腸がん				
(BMI 18.5-23 の基	0.09%	同上		
準群)				
閉経後の乳がん				
(BMI 18.5-22.4の	0.08%	Wada et al. 2014. [48]		
基準群)				
閉経後の子宮内膜				
がん (BMI 26 の基	0.04%	Masuda et al. 2020. [81]		
準群)				
人工膝関節置換術の発	生率			
人工膝関節置換術	年齢、性別、BMI に依存	Leung et al. [51]		
の発生率	一番1、江から ひいほう はなけ	Leaning et al. [31]		
死亡率調整の相対リスク	7			
急性冠症候群後の	1.30	Johansson et al, 2017		
死亡の相対リスク	1.30	[63]		
脳卒中後の死亡の	2.00	Brammås et al, 2013		
相対リスク	2.00	[64]		

BMI: 体格指数; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; HbA1c: ヘモグロビンA1c; HDL: 高比重リポタンパク質; SBP: 収縮期血圧.

表 4-21. QOL 値のパラメータ

変数名	値	設定根拠
ベースラインの QOL 値		STEP 1 試験 [82]
健康状態の QOL 値		
2 型糖尿病	-0.046	Shiroiwa et al. 2021. [83]
Post-ACS	-0.040	Kodera et al. 2018. [84]
閉塞性睡眠時無呼 吸症候群	-0.047	Kawakami et al. 2022. [85]
NAFLD/NASH 患者 におけるがん	-0.084	Shiroiwa et al. 2021. [83]
脳卒中後	-0.240	Kodera et al. 2018. [84]
Pre-diabetes		仮定
痛風	-0.012	Shiroiwa et al. [83]
イベントの QOL 値		
肥満外科療法		Campbell et al. 2010. [86] と Shiroiwa et al. 2021 [83] に基づいて計算 した
ACS	-0.073	Shiroiwa et al. 2021. [83]
変形性膝関節症	-0.023	Sullivan et al., 2011. [87]
脳卒中	-0.2650	Shiroiwa et al. 2021. [83]
一過性脳虚血発作	-0.033	Sullivan et al. 2011. [87]
肝移植	-0.070	Lim et al. 2015. [88]
副作用の QOL 値		
重度の胃腸の副作 用	-0.001	NICE STA [ID757] [89]

変数名	値	設定根拠
重大な低血糖以外に	0.006	
分類される低血糖	-0.006	Foos et al. 2018. [90]
重大な低血糖	-0.015	同上

ACS: 急性冠症候群; QOL: 生活の質; NAFLD/NASH: 非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎.

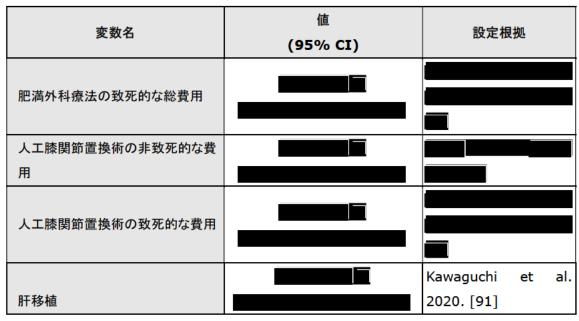
表 4-22. 費用に関するパラメータ

変数名	値 (95% CI)	設定根拠
肥満症の治療費用 (年間)		
セマグルチド 2.4 mg	10,740 円	ウゴービ®の 1 キットの費 用 (7 日間)
セマグルチド 1.7 mg	7,903 円	同上
セマグルチド 1.0 mg	5,912 円	同上
セマグルチド 0.5 mg	3,201 円	同上
セマグルチド 0.25 mg	1,876 円	同上
肥満症の管理費用		
肥満症の通院および検査		
食事運動		同上
高血圧治療 (最も使用されている ACE 阻害剤)		同上

変数名	値 (95% CI)	設定根拠
2 型糖尿病のインスリンと経口治療		同上
の重み付け平均費用		
副作用の治療費用 (イベントごと)		
重大な低血糖以外に分類される低血糖		
重大な低血糖		
重度の胃腸の副作用		同上
状態ごとの年間医療費 (年間) - イベ	ベントに関連する急性ケア費用を除く	
2 型糖尿病の微小血管合併症の費		
用 (上記の治療費用を除く)		同上
Pre-diabetes		同上
2 型糖尿病後 (治癒した場合)		同上
初年度の大腸がん治療		同上
初年度の乳がん治療		同上
初年度の子宮内膜がん治療		同上
フォローアップ年のがん治療(大		同上
腸、乳、子宮内膜の平均)		
初年度の急性心筋梗塞(急性イベ		同上
ントの費用を除く)		
初年度の不安定狭心症(急性イベンストの悪田を除く)		同上
ントの費用を除く)		
イベント後の急性冠症候群(心筋		同上
梗塞または不安定狭心症、イベント の 型 に、		
の翌年)		

変数名	値 (95% CI)	設定根拠
初年度の脳卒中 (急性イベントの		同上
費用を除く)		
初年度の一過性脳虚血発作 (急性		
イベントの費用を除く)		
イベント後の脳卒中 (脳卒中と一過		
性脳虚血発作、イベントの翌年)		
閉塞性睡眠時無呼吸症候群の費用 (例:持続的陽圧呼吸法による年間		同上
管理)		
カケー・カンドのサイン・カンド・カンド・カンド・カンド・カンド・カンド・カンド・カンド・カンド・カン		同上
初年度の非代償性肝硬変		旧工
初年度の肝細胞がん		同上
フォローアップ年の非アルコール性		
脂肪性肝疾患		
フォローアップ年の痛風		
		同上
フォローアップ年の非代償性肝硬変		
フォローアップ年の肝細胞がん		同上
急性期ケア費用 (イベントごと)		
非致死性急性心筋梗塞		
<b>动花性</b> 乌性心饮 <del>适</del> 宝		同上
致死性急性心筋梗塞		
非致死性不安定狭心症		同上

変数名	値 (95% CI)	設定根拠
致死性不安定狭心症		同上
非致死性脳卒中		同上
致死性脳卒中		同上
一過性脳虚血発作		同上
肥満外科療法の費用		
肥満外科療法の前処置管理		
胃バイパス手術		
腹腔鏡下バンディング手術		同上
スリーブ状胃切除手術		
肥満外科療法の術後フォローアップ		同上
肥満外科療法の合併症 (リーク)		同上
肥満外科療法の非致死的な総費用		



CI: 信頼区間.

### 4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

治療の有効性は、BMI および心血管代謝疾患リスク因子 (SBP、HDL コレステロール) の変化を通じてモデルに導入された。これらのパラメータは、遷移確率を計算するためにリスク方程式で使用され、コホートの状態変化の推測に用いられた。有効性の主な要因は、ベースラインからの BMI の変化量 (%) である。BMI の変化は、すべての肥満に関する合併症のリスクに影響する (二次 CVD イベントの発生率を除く)。SBP、HDL コレステロールの変化は、一次予防における CVD のリスクに影響する。

心血管代謝疾患リスク因子のパラメータにおける治療の初期効果は、モデルの 2 サイクルからベースライン値に対して適用される。治療効果はサイクルごとつまり、最初の 1 年間は 3 か月ごと、その後は毎年適用される。

さらに、治療効果として、pre-diabetes の有病率の(一時的な)減少も考慮した。pre-diabetes コホートは 2 型糖尿病を発生するリスクが高く、CVD のリスクも高いため、pre-diabetes からの改善は重要な要因となる可能性がある。pre-diabetes からの改善はモデルで考慮されており、pre-diabetes の健康状態から「一時的な pre-diabetes からの改善」状態に移行するコホートの割合として定義される(これは「併存疾患なし」状態に相当するトンネル状態であるため、モデル図には表示されていない)。Pre-diabetes からの改善は、臨床専門家の意見に基づくと体重減少に直接関連していると予想されるため、モデルのサイクル 2 に適用される [92]。

治療中止後、患者はキャッチアップ率に従って治療前の血糖状態に戻る。そのため、治療中に pre-diabetes から NGT の血糖状態に戻った患者は治療中止後に pre-diabetes に 戻る。

モデルには、pre-diabetes はベースラインでの併存疾患としてのみ含めることができ、NGT のコホートは pre-diabetes を発生することを考慮できない制限がある。そのため、NGT のコホートは pre-diabetes を介さず直接 2 型糖尿病を発生する。NGT または pre-diabetes から 2 型糖尿病を発生するリスク方程式は文献検索で入手できたが、NGT から pre-diabetes へのリスク方程式は見つけることはできなかった。この制限を克服するため、ベースラインで pre-diabetes かつ治療中に NGT に戻ったコホートに、2 型糖尿病を発生する高いリスクを割り当てた。

有害事象については、STEP 6 試験に基づいて設定した。同試験において、セマグルチドおよび食事運動療法に起因する重大な低血糖および重大な低血糖以外に分類される低血糖の発現割合は 0%であった。重度の胃腸の副作用の発現割合は、セマグルチド群 100 人年あたり 6.8 人、食事運動療法群は 100 人年あたり 2 人であった。

# 4.2.2 QOL 値の詳細

本モデルでは、ベースラインの年齢や BMI による QOL 値の違い、肥満症関連の合併症に伴う QOL 値の低下を考慮した。分析ガイドライン 8.2.1 項では「QOL 値は日本における一般集団の選好が反映されたものを用いる。」「「8.2」に該当するデータが存在しない場合、その他の適切な健康関連 QOL データから QOL 値へマッピングしたものを使用してもよい。」とある [16]。本 COM を作成する際に SLR を実施したが、本 COM に利用可能な肥満症の日本人集団において、分析ガイドライン 8.2 項に準じた QOL 値を報告している先行研究は存在しなかった。

本 COM では、Tatsuno et al. 2024 [31] が示す通り、Xu et al. 2015 [93] で得られた中国人集団の EuroQoL 5 dimensions 3 levels (EQ-5D-3L)による QOL 値を、欧米人集団の BMI と年齢、性別に依存する効用値の曲線を利用することにより QOL 値を算出していた。分析ガイドライン 8.2 項を考慮すると、中国人のみを対象とした Xu et al. 2015 の結果は、費用対効果評価の QOL 値としては適していないと考えられた。

また、本 COM では STEP 6 試験での SF-36 v2 より BMI の単位増加あたりの固定減少率で算出した QOL 値を使用するオプションもある。SF-36 v2 (SF-6D) は日本人における効用値が算出されており [94]、分析ガイドラインの条件にも合致していると考えられた。しかしながら、本 COM を作成する段階で

■参考程度のオプションとされている。

そのため、BMI の変動による QOL 値は、本 COM のオプションの 1 つである、STEP 1 試験 [23] で得られた QOL 値を使用することとした。STEP 1 試験には、日本人が含まれている。この QOL 値は STEP 1 試験で得られた EQ-5D へのマッピングアルゴリズムを用いて SF-36 スコアから EQ-5D の効用値を算出後に、回帰モデルを用いて算出された。その後、

STEP 6 試験の集団の年齢および BMI が考慮された。

本費用対効果の評価にあたっては、複数のオプションの中でも STEP 1 試験から算出された QOL 値が適切であると考えられる。しかしながら、当該 QOL 値は日本人集団のみから算出されたものではなく、また EQ-5D の日本における換算表を用いていないという限界が存在する。そのため、STEP 1 試験に基づく BMI の変動による QOL 値は不確実性が高いと考え、シナリオ分析として、上下 20%で QOL 値を変動させた場合の ICER を確認した。さらに Xu et al. 2015 による QOL 値および STEP 6 試験に基づく BMI の単位増加あたりの固定減少率で算出した QOL 値を使用した ICER も確認し、ICER の頑健性を確認した。

効用値の低下のパラメータとして、非致死的な急性期イベント (ACS、筋骨格系の障害、脳卒中、TIA、肝移植) 1 回あたりに対し、効用値の低下が適用された。また肥満関連の合併症に伴う長期的な効用値の低下も考慮した。それぞれの QOL 値の詳細について表 4-23 に示す。

表 4-23. QOL 値が測定された研究の詳細

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	出典
	アメリカ、アルゼンチ				
	ン、ベルギー、ブルガ				
	リア、カナダ、デンマ			セマグルチド 2.4	
	ーク、フィンランド、フ	STEP 1 試験患者(18 歳以上の成人。	SF-36 v2	mg:	STEP 1 試験。
	ランス、ドイツ、イン	BMI が 27 kg/m <sup>2</sup> で肥満に関連する		N=1,306、	Wilding et al. 2021
	ド、日本、メキシコ、ポ	健康障害を有する、または BMI が 30	(SF-6D)	プラセボ:	[23]
	ーランド、プエルトリ	kg/m²の患者。体重減少のための食		N=655	
	コ、ロシア、台湾、イ	事療法を試みても適切に管理できなか			
	ギリス	った経験を有する患者)。			
BMI の変動による QOL 値	中国	陝西省のランダムサンプリングされた	EO ED 31	N=47 151	Xu et al. 2015
	<b>十</b> 国	20,700 世帯の 18 歳以上の成人。	EQ-5D-3L N=47,151	[93]	
		STEP 6 試験患者 (18 歳以上の成			
		人。BMI が 27kg/m² 以上かつ 2 つ以		セマグルチド 2.4	
		上の肥満に関連する健康障害*を有す		mg: N=198、	STEP 6 試験。
	日本、韓国	る、または BMI が 35kg/m² 以かつ 1	SF-36 v2	セマグルチド 1.7	STEP の武海央。 Kadowaki et al.
	口本、群国	つ以上の肥満に関連する健康障害*を	(SF-6D)	mg: N=101、	
		有する患者。体重減少のための食事療		プラセボ:	2022 [2]
		法を試みても適切に管理できなかった		N=101	
		経験を有する患者)。			

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	出典
2 型糖尿病	日本	日本において、各地域別にランダムサンプリングで 100 の市町村を選定し、それぞれの市町村で年齢・性別に応じて対象者をランダムに抽出した。	EQ-5D-5L	N=341	Shiroiwa et al. 2021. [83]
Post-ACS	ヨーロッパ	EHS-CR は、欧州心臓病学会に加盟している 31 カ国の 130 の病院で侵襲的な治療を受けている患者を対象に、冠動脈疾患の診断と治療、および 1 年後の結果を評価した。	EQ-5D-3L	N=2383	Kodera et al. 2018. [84]
閉塞性睡眠時無呼吸症 候群	アメリカ、スペイン	Kawakami et al.で使用された normal sinus rhythm without obstructive sleep apnea (0.790) から normal sinus rhythm with treated obstructive sleep apnea (0.743) を除することで算出。normal sinus rhythm without obstructive sleep apnea (0.790) に関しては SF-36 によって算出した Reynolds et al. 2009 の QOL 値を引用している [95]。normal sinus rhythm with	SF-36 (normal sinus rhythm with treated obstructive sleep apnea に関しては EQ-5D の使 用可能性あり)	不明	Kawakami et al. 2020. [85] で引用 された Reynolds et al. 2009 [95]、Mar et al. 2003 [96] を 参照。

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	出典
		treated obstructive sleep apnea			
		(0.743) の算出方法は明記されてい			
		ないが、引用元を辿ると SF-36 によっ			
		て算出した Reynolds et al. 2009 と			
		EQ-5D で算出した Mar et al. 2003			
		の QOL 値が確認された[96]。			
		日本において、各地域別にランダムサン			
NAFLD/NASH 患者におけ	日本	プリングで 100 の市町村を選定し、それ	EQ-5D-5L	N=7	Shiroiwa et al.
るがん		ぞれの市町村で年齢・性別に応じて対			2021. [83]
		象者をランダムに抽出した。			
	日本	日本大学病院脳神経外科に入院してい	EQ-5D 日本	N=330	
		る 330 名の脳卒中患者を対象に追跡			Kodera et al.
my * * * * *		調査を行い、慢性期脳卒中治療の現状			2018. [84]で引用さ
脳卒中後		を把握した。QOL は介護者から提供さ			れた Hattori et al.
		れた情報をもとに、EQ-5D の日本語版			2012 [97] を参照。
		を使用して評価した[97]。			
痛風	日本	日本において、各地域別にランダムサン	EQ-5D-5L	N=37	
		プリングで 100 の市町村を選定し、それ			Shiroiwa et al.
		ぞれの市町村で年齢・性別に応じて対			2021. [83]
		象者をランダムに抽出した。			

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	出典
イベントの QOL 値					
肥満外科療法	アメリカ、イギリス	Campbell et al. 2010.は Sullivan et al. 2006 [98] と HTA のレポート [99] を引用した。Sullivan はアメリカ 医療費支出パネルの集団 (2000 - 2002 年; 38,678 例) に対し、95 種類の慢性疾患 (ICD-9 基準)に伴う EQ-5D を基にした QOL 値の条件付き減少量を推定した。HTA のレポートでは EQ-5D の調査報告を行った MRC Laparoscopic Groin Hernia Trial Group の研究結果を QOL 値のソースとして紹介している[100]。	EQ-5D	不明	Campbell et al. 2010. [86] で引用 された Sullivan et al. 2006 [98] と HTA のレポート [99] を参照。
ACS	日本	日本において、各地域別にランダムサンプリングで100の市町村を選定し、それぞれの市町村で年齢・性別に応じて対象者をランダムに抽出した。	EQ-5D-5L	N=131	Shiroiwa et al. 2021. [83]
変形性膝関節症	アメリカ	アメリカ医療費支出パネルの集団 (2000 - 2003年; 79,522例) に対	EQ-5D	N=855	Sullivan et al. 2011. [87]

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	出典
		し、イギリスの選好に基づく EQ-5D 記			
		述質問票による調査を行い、135 種類			
		の慢性疾患 (ICD-9 基準) および			
		100 種類の臨床分類カテゴリに伴う			
		QOL 値の条件付き減少量を推定した。			
		日本において、各地域別にランダムサン			
脳卒中	日本	プリングで 100 の市町村を選定し、それ	EQ-5D-5L	N=92	Shiroiwa et al.
<b>胸</b> <del>个</del> 中		ぞれの市町村で年齢・性別に応じて対			2021. [83]
		象者をランダムに抽出した。			
	アメリカ	アメリカ医療費支出パネルの集団		N=105	
		(2000 – 2003年; 79,522例) に対			
		し、イギリスの選好に基づく EQ-5D 記			Sullivan et al.
一過性脳虚血性発作		述質問票による調査を行い、135 種類			
		の慢性疾患 (ICD-9 基準) および			2011. [87]
		100 種類の臨床分類カテゴリに伴う			
		QOL 値の条件付き減少量を推定した。			
肝移植	イギリス				Lim et al. 2015.
		Lim et al. 2015 で使用された Post-	EQ-5D、SF-	N=455	[88] は Ratcliffe et
		CLT in Year 1 (0.69) から	36		al. 2002 を引用した
		Compensated cirrhosis (0.76) を			[101]

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	出典
		を除することで算出。を除することで算			
		出。を除することで算出。			
		Lim et al. 2015 は Ratcliffe et al.			
		2002 を引用した。 イングランドとウェー			
		ルズの 6 つの肝移植センターで NHS			
		肝移植プログラムの一部として治療を受			
		ける患者に対して、EQ-5D と SF-36			
		記述質問票による調査を行った。			

ACS: 急性冠症候群; EHS-CR: Euro Heart Survey on Coronary Revascularization; EQ-5D-3L: EuroQoL 5 dimensions 5 levels; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimensions 5 levels; HTA: Health Technology Assessment; ICD-9: 国際疾病分類第 9 版; NAFLD/NASH: 非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎; NHS: National Services Scotland; QOL: 生活の質; SF-36: MOS 36-item short-form health survey.

#### 4.2.3 費用のパラメータの詳細

本費用分析の研究デザインを図 4-3 に示す。本費用分析は、健康診断および診療報酬データからなる健康保険者データベース (を用いた肥満症患者集団を対象とした後ろ向きコホート研究である。研究期間は 2016 年 1 月から 2021 年 12 月までとし、その期間中に発生した医療費をまず 2022 年 4 月時点での費用に補正することにより、2022 年現在の医療費を推定した (詳細は本項の後段「医療費の補正」を参照)。本費用分析で推定された 2022 年 4 月時点での費用は、費用効果モデルに適用する際にさらに 2024 年 6 月時点での費用水準に補正された。

本費用分析では、健康診断で測定された BMI を使用して「肥満症診療ガイドライン 2022」に従い、STEP 6 試験の対象集団に合わせた次のいずれかの条件に該当する患者を組み入れた:

- BMI が 27.0 kg/m<sup>2</sup>以上で、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する者
- BMI が 35.0 kg/m<sup>2</sup>以上で、1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する者

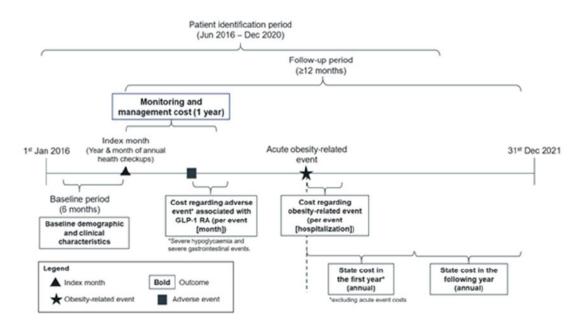
「肥満症診療ガイドライン 2022」に記載された肥満に関連する健康障害は別添 9.4 に記載した。ただし、上記の肥満に関連する健康障害のうち、最低 1 つは高血圧症、脂質異常症、2 型糖尿病のいずれかとする。BMI は健康診断の情報を、健康障害は診療報酬の情報を用いて定義した。

対象患者が分析期間 (2016年1月から2020年12月) の間に初めて選択基準を満たした月を起算月 (Index month) と定義した。起算月は6 か月のベースライン期間中(起算月を含む)に健診を受け、上記のBMIの基準を満たした最初の年月とした。

追跡期間は、起算月後(起算月を含む)の1年間以上とし、打ち切りが発生するまでの期間とした。本費用分析では、次のいずれかの理由でコホートから脱落した場合に打ち切りとした:

- 研究期間終了日(2021年12月31日)への到達
- 退職、他の医療保険制度への移籍、または死亡に伴う資格喪失

# 図 4-4. 費用分析デザイン



#### **4.2.3.1** データソース

本レセプト分析では、健康保険組合由来の匿名レセプトデータベースである を用い、2016 年 1 月から 2021 年 12 月までに発生したレセプトを用いて医療費の分析を実施した。 は、被保険者・被扶養者の診療報酬 データ (医科 [入院および外来]、DPC、調剤、歯科レセプト)、健診データ、および台帳データで構成されており、2021 年 12 月 31 日時点で全国 69 の健康保険組合に加入している約544 万人の登録者のデータが含まれている ( のテーブル構成については別添 9.5 を参照)。

本レセプト分析で を用いた理由は、主に3つある。第一に、肥満症は様々な合併症を伴う慢性疾患であり、通常は複数の外来医療施設で疾患管理が行われる。したがって、患者単位で、複数の医療施設での治療が追跡可能である保険者由来のレセプトデータベースを使用することが適切と考えた。第二の理由として、 は、肥満症の好発年齢である40代~50代の年齢層をカバーしている。第三の理由として、被保険者・被扶養者台帳の資格取得年月、資格喪失年月のデータを活用することにより、長期間レセプトが発生していない患者についても対象集団に含めることができる。この点は、疾患としての概念が薄いとされる肥満症の治療に掛かる費用を推定する上で特に重要と考えた。

### 4.2.3.2 患者の選択基準

本費用分析では、表 4-24 の組み入れ基準をすべて満たし、かつ除外基準を満たさない患

者を分析対象とした。

表 4-24. 本費用分析における組み入れ基準および除外基準

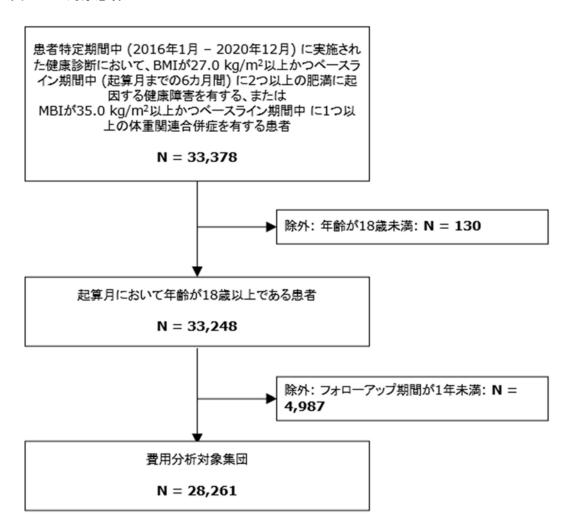
	• BMI が 27 kg/m²以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有
組み入れ基準	する、もしくは BMI が 35 kg/m² 以上で 1 つ以上の肥満に関連する健康
	障害を有する。
	• 起算月において 18 歳以上である。
除外基準	• 患者のフォローアップ期間が起算月から1年未満である。患者がフォローアップ期間中に死亡した場合、患者は死亡まで追跡される。

BMI: 体格指数.

# 4.2.3.3 対象患者のサンプルサイズ

上記の選択基準を適用した場合の対象患者のフローを図 4-5 に示す。本費用分析の患者特定期間中に選択基準を満たした患者数は 28,261 名であった。

## 図 4-5. 対象患者のフロー



BMI: 体格指数.

# 4.2.3.4 費用アウトカム

本費用分析では、次の4つのアウトカムをそれぞれ推定した。

- 肥満症に係る管理費用
- 有害事象費用
- 肥満症関連イベントに関する急性期の費用
- 健康状態に係る費用

それぞれの費用アウトカムの定義について、以下に詳述する。

#### 肥満症管理費用

肥満症の管理に係る費用は、肥満症に係る外来通院および検査に係る費用、食事療法の実施費用を集計対象とした (表 4-25)。肥満症の通院および検査に係る費用については、通院時の再診料、高血圧症、脂質異常症または2型糖尿病の管理に関連する検査に係る費用を集計した。また、食事療法に係る費用として、BMIが30kg/m²以上の肥満症患者を対象とした「B0019外来栄養食事指導料2」の費用を足し合わせた。なお、現行の診療報酬制度では、運動療法の指導や提供に該当する診療行為は存在しない。また、日本では本分析で対象とするすべての肥満症患者に対して適応を有する肥満症治療薬が存在しないことから、肥満症管理に係る薬剤費は考慮しなかった。

表 4-25. 肥満症管理に係る診療行為

管理項目	診療報酬上の定義		
肥満症の通院および検査	外来通院:		
	• A001 再診料:		
	高血圧症、脂質異常症または 2 型糖尿病の管理に関連する診断検		
	查:		
	<ul><li>D001 および D002: 尿検査</li></ul>		
	• D005 および D006: 血液検査		
	• D007 および D008: 生化学検査		
	• D026: 診断料		
食事療法	B001 9 外来栄養食事指導料 2		
運動療法	該当なし		

### 有害事象に係る費用

有害事象は、GLP-1 RAに関連するイベントとし、重大な低血糖 (STEP 6 試験での定義に準じ、炭水化物、グルカゴンまたはその他の蘇生処置を要する状態と定義した)、重度の胃腸の副作用(重度の吐き気、嘔吐、重度の下痢または便秘が含まれる)に係る費用を推定した。なお、

と仮定した。本費用

重大ではない低血糖については 分析における各イベントの定義は別添のレセプト分析 統計解析計画書 Appendix Table 2 お よび Appendix Table 3 に示す。

## 肥満に関連するイベントに関する急性期の費用

肥満に関連するイベントには心血管イベントや肥満症治療のための手術の費用が含まれる。 本分析の費用効果モデルでは、肥満に関連するイベントの費用は、1 イベントあたりの費用として 考慮されることから、本費用分析ではエピソード単位での費用を推定した。

本費用分析では、肥満症関連イベントを肥満症の合併症に起因する急性期イベント、および 満症治療のための手術の 2 種類に分類し、異なる統計手法によってエピソード単位の費用を推 定した。各イベントの定義は表 4-26 に示す。また、イベント定義に用いた疾患および診療行為コ ードは、別添 9.4 に示されている。なお、入院中の死亡は DPC レセプトの転帰区分から判定し、 イベント発生から30日以内の死亡と定義している。

表 4-26. 肥満に関連するイベントの定義

肥満に関連するイベント	イベントの定義	
肥満の合併症に起因する急性期イベント		
非致死的心筋梗塞	心筋梗塞の診断名 (疑い病名除く) での入院 (入院中の死亡なし)	
致死的心筋梗塞	心筋梗塞の診断名 (疑い病名除く) で入院し、入院後 30 日以内に	
	死亡した場合	
非致死的不安定狭心症	不安定狭心症の診断名 (疑い病名除く) での入院 (入院中の死亡	
	なし)	
致死的不安定狭心症	不安定狭心症の診断名 (疑い病名除く) で入院し、入院後 30 日以	
	内に死亡した場合	
非致死的脳卒中	脳卒中の診断名 (疑い病名除く) での入院 (入院中の死亡なし)	
致死的脳卒中	脳卒中の診断名 (疑い病名除く) で入院し、入院後 30 日以内に死	
	亡した場合	
一過性脳虚血発作	一過性脳虚血発作の診断 (疑い病名除く) で入院した場合	
痛風の発作	痛風の診断 (疑い病名除く) で入院した場合	
肝移植	下記の区分コードで定義される診療行為が算定された場合:	
	● K697-5: 生体部分肝移植術	
	• K697-7: 同種死体肝移植術	
人工膝関節置換術	下記の区分コードで定義される診療行為が算定された場合につい	
	て、診療行為に係る費用とそれに伴う麻酔の費用:	

肥満に関連するイベント	イベントの定義	
	• K082: 人工関節置換術 1. 肩、股、膝	
肥満症治療のための手術		
肥満症手術:手術前の医	肥満症手術の3日間から手術当日までに発生した、下記の区分コー	
学管理 (致死的 / 非致死	ドのカテゴリに関する外来、入院費用:	
的)	• A: 外来通院および入院基本料	
	● B: 医学管理等	
	● C: 検査	
	● E: 画像診断	
	なお、肥満症手術後 30 日以内に院内で死亡した場合は致死的症	
	例、死亡しなかった場合は非致死的症例としてそれぞれ費用を集計	
	する。	
胃縮小手術 (致死的 / 非	下記の区分コードで定義される診療行為が算定された場合につい	
致死的)	て、診療行為に係る費用とそれに伴う麻酔の費用および入院の費	
	用:	
	● K656: 胃縮小術	
	なお、肥満症手術後 30 日以内に院内で死亡した場合は致死的症	
	例、死亡しなかった場合は非致死的症例としてそれぞれ費用を集計	
	する。	
腹腔鏡下スリーブ状胃切除	下記の区分コードで定義される診療行為が算定された場合につい	
術 (致死的 / 非致死的)	て、診療行為に係る費用とそれに伴う麻酔の費用および入院の費	
	用:	
	<ul><li>● K656-2: 腹腔鏡下胃縮小術 (スリーブ状切除によるもの)</li></ul>	
	なお、肥満症手術後 30 日以内に院内で死亡した場合は致死的症	
	例、死亡しなかった場合は非致死的症例としてそれぞれ費用を集計	
	する。	
肥満症手術に関連する合	下記の区分コードで定義される肥満症手術後の合併症 (漏出や膿	
併症	瘍等)に係る手術	
	K647: 胃縫合術 (大網充填術または被覆術を含む。)	
	● K637: 限局性腹腔膿瘍手術	
	• K637-2: 経皮的腹腔膿瘍ドレナージ術	
	なお、合併症関連手術後30日以内に院内で死亡した場合は致死的	
	症例、死亡しなかった場合は非致死的症例としてそれぞれ費用を集	
	計する。	

### 健康状態に係る費用

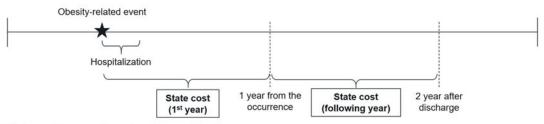
費用効果モデルでは、肥満症関連イベントの急性期後やがん、2型糖尿病の微小血管合併症等の慢性合併症等の健康状態が設定されている。本費用分析では、費用効果モデルで設定された健康状態は次の3種類に分類し、それぞれに対して異なるアプローチで各健康状態の費用を推定した:

- 肥満症関連イベントの発生 (入院日) 後の慢性的な健康状態 (MI、UA、脳卒中等)
- 1年目と2年目以降で費用が異なると仮定される慢性疾患の発生後の健康状態 (大腸がん、肝細胞がん、子宮体がん)
- 発生後、定常的に一定の費用が発生する慢性疾患の健康状態(高血圧症、2型糖尿病、 pre-diabetes、NAFLD等)

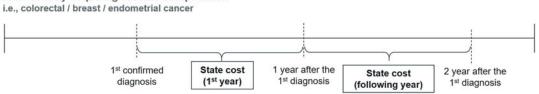
それぞれの健康状態の種類における疾患の特定時点と費用の集計期間を図 4-6 に示す。また、健康状態の種類別のそれぞれの健康状態の定義を表 4-27 に示す。

### 図 4-6. それぞれの健康状態の種類における疾患の特定時点および費用の集計期間

a) State cost after an (acute) obesity-related event i.e., MI, unstable angina, and stroke

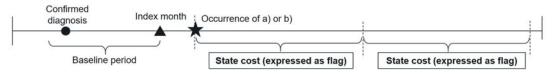


b) State cost by acquiring chronic complication



c) State cost for static chronic conditions

i.e., Hypertension / T2D / Pre-diabetes / NAFLD / Sleep apnoea / decompensated liver cirrhosis, hepato-carcinoma / Gout



MI: 急性心筋梗塞; NAFLD: 非アルコール性脂肪性肝疾患; T2D: 2 型糖尿病; TIA: 一過性虚血発作.

## 表 4-27. 各健康状態の定義

健康状態	定義
肥満症関連イベントの発生 (入院日) 後の慢性的な健康状態	

健康状態	定義	
心筋梗塞の 1 年目 (急	心筋梗塞での最初の入院から 1 年間の費用。ただし最初の入院に係	
性期の費用を除く)	る費用を除く。	
不安性狭心症の 1 年目	不安定狭心症での入院から 1 年間の費用。ただし最初の入院に係る	
(急性期の費用を除く)	費用を除く。	
急性冠症候群の急性期	入院を伴う心筋梗塞または不安定狭心症について、入院から 2 年目	
後	の1年間の費用。	
脳卒中の 1 年目 (急性	脳卒中での最初の入院から 1 年間の費用。ただし最初の入院に係る	
期の費用を除く)	費用を除く。	
一過性脳虚血発作(急	一過性脳虚血発作の最初の診断 (疑い病名除く) から 1 年間の費	
性期の費用を除く)	用。ただし、一過性脳虚血発作の入院に係る費用は除く。	
脳卒中後 (一過性脳虚	脳卒中または一過性脳虚血発作での最初の入院から 2 年目の 1 年	
血発作も含む)	間の費用。	
1年目と2年目以降で費用	目が異なると仮定される慢性疾患の発生後の健康状態	
大腸がん1年目	フォローアップ期間中に最初の大腸がんの診断 (疑い病名除く) の診	
	断名がついた患者。大腸がん1年目の費用はフォローアップ期間で最	
	初に大腸がんの診断名がついてからの 1 年間の費用とする。	
	診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 4を参照。	
乳がん 1 年目	フォローアップ期間中に最初の乳がんの診断 (疑い病名除く) の診断	
	名がついた患者。乳がん1年目の費用はフォローアップ期間で最初に	
	乳がんの診断名がついてからの 1 年間の費用とする。	
	診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 4を参照。	
子宮体がん1年目	フォローアップ期間中に最初の子宮体がんの診断 (疑い病名除く) の	
	診断名がついた患者。子宮体がん1年目の費用はフォローアップ期間	
	で最初に子宮体がんの診断名がついてからの1年間の費用とする。	
	診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 4を参照。	
大腸がん、乳がん、子宮	フォローアップ期間中に最初の乳がん、大腸がん、子宮体がんのいず	
体がん 2 年目以降	れかの診断 (疑い病名除く) の診断名がついた患者。大腸がん、乳	
	がん、子宮体がんの 2 年目以降の費用は、フォローアップ期間中にい	
	ずれかの診断名が初めてついた患者に対して、2 年目における 1 年	
	間の費用とする。	
発生後、定常的に一定の費用が掛かる慢性疾患の健康状態		

健康状態	定義	
高血圧	ベースライン期間中に高血圧症 (疑い病名除く) の診断名がついか	
	患者。	
	診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 1を参照。	
2 型糖尿病 (微小血管	ベースライン期間中に 2 型糖尿病 (疑い病名除く) の診断名がつい	
合併症なし)	ていた患者で、かつ微小血管合併症の診断も関連する診療行為の記	
	録もない患者。	
	診断名と診療行為の定義は、それぞれ別添の統計解析計画書	
	Appendix 4 および Appendix 5 を参照。	
2 型糖尿病 (微小血管	ベースライン期間中に 2 型糖尿病 (疑い病名除く) の診断名がつい	
合併症あり)	ていた患者で、かつ微小血管合併症の診断または微小疾患合併症に	
	関連する診療行為の記録がある患者。	
	診断名と診療行為の定義は、それぞれ別添の統計解析計画書	
	Appendix 4 および Appendix 5 を参照。	
Pre-diabetes	ベースライン期間中に pre-diabetes (疑い病名除く) の診断名がつ	
	いていた患者。	
	診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 4を参照。	
NAFLD/NASH	ベースライン期間中に NAFLD/NASH の診断名 (疑い病名除く) が	
	ついた患者。	
閉塞性睡眠時無呼吸症	ベースライン期間中に睡眠時無呼吸症候群の診断名 (疑い病名除く)	
候群	がついた患者。	
痛風 (急性期の費用は	痛風での最初の入院から 1 年間の費用。ただし最初の入院に係る費	
除く)	用を除く。	
非代償性肝硬変	ベースライン期間中に非代償性肝硬変の診断名 (疑い病名除く) が	
	ついた患者。診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 4	
	を参照。	
肝臓がん	ベースライン期間中に肝臓がんの診断名 (疑い病名除く) がついた	
	患者。診断名の定義は別添の統計解析計画書 Appendix 4 を参	
	照。	
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		

NAFLD/NASH: 非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎.

# 4.2.3.5 解析手法

上述の通り、本費用分析では、費用効果モデルで用いられる費用パラメータの種類に応じて異なる時間窓を設定し、分析を行った。費用パラメータ別の分析アプローチは表 4-28 の通りであ

る。

表 4-28. 各健康状態の定義

費用項目	フォローアップ期間における費用 集計の時間窓	解析アプローチ
肥満症に係る管理費用 (年 間)	起算月からの最初の1年間	管理に係る年間の費用を 総和
有害事象費用 (1 か月あたり)	重症有害事象の発生月における1 か月間	当該月における、有害事象 に係る診療行為および薬剤 に係る費用の総和
肥満症関連イベントに関する急性期の費用 (1 エピソードあたり): a) 肥満症の合併症に起因する急性期イベント	肥満症の合併症に起因する急性 期イベントの入院期間	
<ul><li>肥満症関連イベントに関する急性期の費用 (1 エピソードあたり): b) 肥満症治療のための手術</li></ul>	肥満症治療のための手術で定義 された期間	該当する費用の総和
健康状態に係る費用 (年間; 1年目)	イベント / 疾患発生後の最初の1 年間 ・肥満症関連イベントの発生後の場合、イベント発生からの1年間(ただし入院中の費用は除く) ・1年目と2年度以降で費用が異なると仮定される慢性疾患の場合、初回の診断からの1年間	
健康状態に係る費用 (年間; 2年目以降)	イベント / 疾患発生から 1 年後 (2年目) の1年間	
健康状態に係る費用 (一定)	起算月からの最初の 1 年間	

以下、費用項目別の解析手法について詳述する。

### 肥満症管理費用

肥満症管理費用は、肥満症管理に関連する診療行為 (表 4-24 参照) の算定回数に診療行 為の単価を乗じた上で、算定回ごとの費用を足し合わせることによって求めた。

## 有害事象費用

有害事象に係る費用は、対応する有害事象の診断および診療行為/投薬と同月に実施された有害事象に係る診療行為および薬剤に係る費用(別添の統計解析計画書 Appendix 3 参照)および通院および入院に係る費用(診療報酬点数表の区分コード "A" [基本診療料] および"B" [医学管理等] に含まれる費用)を足し合わせることによって求めた。

## 肥満症関連イベントに関する急性期の費用

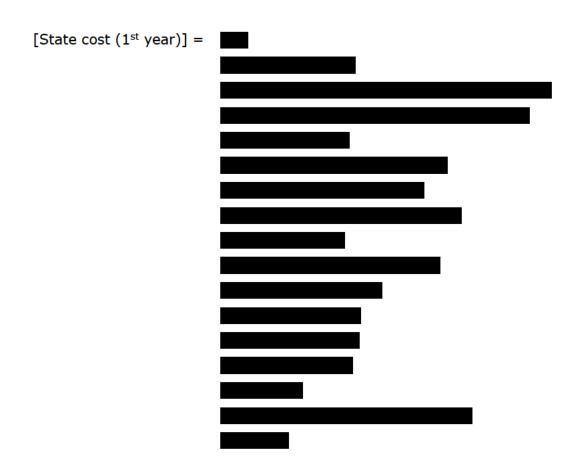
肥満症関連イベントのうち、肥満症の合併症に起因する急性期イベントの費用 (表 4-25 参照) については、フォローアップ期間中に 1 回以上入院が発生した患者を対象
 を用いて推定した。
 [Hospitalization cost] =
 上の式において、

肥満症関連イベントのうち、肥満症治療のための手術に係る費用 (表 4-25 参照) について

は、1) 肥満症管理費用 と同様、関連する費用を足し合わせることによって求めた。術後のフォローアップに関する費用については、術後 1 年間における患者の通院ごとに関連する費用を乗じた上で、通院に関連する費用を総和して求めた。術前に係る費用についても、術後のフォローアップに関する費用同様、手術前 3 日間に生じた関連する診療行為の費用を総和して求めた。フォローアップ期間中の胃縫合を伴う入院費用は、肥満症手術後の合併症に伴う費用とした。

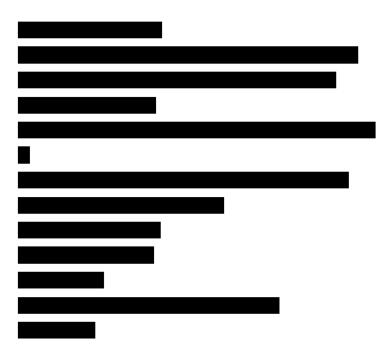
### 健康状態に係る費用

年間の健康状態に係る費用は、1 年目 (または一定の費用が付随する慢性疾患)、2 年目以降についてそれぞれ によって求めた。1 年目の健康状態の費用、または発生後、定常的に一定の費用が掛かる慢性疾患の健康状態の費用は下式によって求めた。



また、2 年目以降の健康状態の費用は、肥満症関連イベントの発症から後 2 年間にわたって追跡可能な患者に対して、発症から 2 年目の 1 年間の費用に基づき、下式によって求めた。

[State cost (2<sup>nd</sup> year)] =



<sup>\*</sup>疾患の有無による費用の調整のための変数 (実際の費用計算には採用しない)。

## 4.2.3.6 医療費の補正

本費用分析では、2023 年 4 月時点の診療報酬点数表に基づいた費用を使用した [102]。また、2023 年 4 月時点で廃止・変更された医療サービスや薬剤については、廃止・変更直前の診療報酬点数または薬価の診療報酬点数や薬価の水準を 2022 年 4 月時点での診療報酬改定率の水準に変換し、診療報酬および薬価改定に伴う医療費補正を行った上で費用を計算した。本費用分析で推定された 2022 年 4 月時点での費用は、費用効果モデルに適用する際にさらに 2024 年 6 月時点での費用水準に補正された。本費用分析で用いた医療費の補正率を表 4-29 に示す。

表 4-29. 費用分析における医療費の補正率

医療資源が消費され	補正係数		
た期間	全体	診療行為	薬剤
2012年4月 -			
2014年3月			
2014年4月 -			
2016年3月			
2016年4月 -			
2018年3月			

医療資源が消費され	補正係数		
た期間	全体	診療行為	薬剤
2018年4月 -			
2019年9月			
2019年10月-			
2020年3月			
2020年4月 -			
2022 年 3 月			
2022年4月 -			
2024年5月			
2024年6月 - 現			
在			

# 4.2.3.7 費用分析結果

上記、解析手法に基づいて算出した結果に対し、2024 年 6 月時点での費用水準に補正した結果を表 4-30 に示す。その他、費用分析における患者特性を別添 9.6 に示す。

表 4-30. 費用分析結果

変数名	値 (95% CI)	
肥満症の治療費用 (年間)		
肥満症の通院および検査		
食事運動		
高血圧治療 (最も使用される ACE 阻害剤)		
2 型糖尿病治療のためのインスリンと経口治療の重み付け平均費用		
副作用の治療費用 (イベントごと)		
重大な低血糖		
重度の胃腸の副作用		

変数名	値 (95% CI)
状態ごとの年間医療費 (年間) - イベントに関連す	る急性ケア費用を除く
2 型糖尿病の微小血管合併症の費用 (上記の治	
療費用を除く)	
Pre-diabetes	
2 型糖尿病後 (治癒した場合)	
初年度の大腸がん治療	
初年度の乳がん治療	
初年度の子宮内膜がん治療	
フォローアップ年のがん治療(大腸、乳、子宮内	
膜の平均)	
初年度の急性心筋梗塞(急性イベントの費用を除	
<)	
初年度の不安定狭心症(急性イベントの費用を除	
<)	
イベント後の急性冠症候群(急性心筋梗塞または	
不安定狭心症、イベントの翌年)	
初年度の脳卒中 (急性イベントの費用を除く)	
初年度の一過性脳虚血発作(急性イベントの費	
用を除く)	
イベント後の脳卒中 (脳卒中と一過性脳虚血発	
作、イベントの翌年)	
閉塞性睡眠時無呼吸症の費用 (例: 持続的陽圧	
呼吸法による年間管理)	
初年度の非代償性肝硬変	

変数名	値 (95% CI)	
初年度の肝細胞がん		
フォローアップ年の非アルコール性脂肪性肝疾患		
フォローアップ年の痛風		
フォローアップ年の失調性肝硬変		
フォローアップ年の肝細胞がん		
急性期ケア費用 (イベントごと)		
非致死性急性心筋梗塞		
致死性急性心筋梗塞		
非致死性不安定狭心症		
致死性不安定狭心症		
非致死性脳卒中		
致死性脳卒中		
一過性脳虚血発作		
肥満外科療法費用 (以下は手術別の詳細)		
肥満外科療法の前処置管理 (イベントごと)		
スリーブ状胃切除術/ 肥満外科療法の非致死的		
な総費用 (イベントごと)		
肥満外科療法の術後フォローアップ (年間)		

変数名	値 (95% CI)			
肥満外科療法の合併症 (リーク) (イベントごと)				
人工膝関節置換術の非致死的な費用 (イベントご				
と)				

# 5. 分析結果

## 5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析) の結果

## ・実施した分析

☑ 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する)						
	費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する)					
	その他( )					

## 5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

<2 型糖尿病を合併している肥満症患者>

基本分析の費用効果分析の結果を表 5-1、費用の内訳の詳細を表 5-2 に示す。セマグルチドに対する食事療法・運動療法の QALY は 0.05、増分費用は 448,657 円であり、ICER は 9,524,287 円/QALY であった。

表 5-1. 分析結果の要約

分析対象技術/比 較対照技術	効果 (QALY)	增分効果 (QALY)	費用 (円)	增分費用 <b>(</b> 円 <b>)</b>	ICER (円/QALY)
セマグルチド	15.96	0.05	9,732,144	448,657	9,524,287
食事療法·運動療 法	15.92		9,283,487		

ICER: 增分費用効果比, QALY: 質調整生存年.

表 5-2.費用の内訳の詳細

セマグルチド (円)	食事療法・運動療法(円)

### <2 型糖尿病を合併していない肥満症患者>

基本分析の費用効果分析の結果を表 5-3、費用の内訳の詳細を表 5-4 に示す。セマグルチドに対する食事療法・運動療法の QALY は 0.10、増分費用は 381,635 円であり、ICER は

3,665,447 円/QALY であった。

表 5-3. 分析結果の要約

分析対象技術/比 較対照技術	効果 (QALY)	增分効果 (QALY)	費用 (円)	增分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	18.04	0.10	6,712,934	381,635	3,665,447
食事療法·運動療 法	17.93		6,331,299		

ICER: 增分費用効果比, QALY: 質調整生存年.

表 5-4.費用の内訳の詳細

セマグルチド (円)	食事療法・運動療法(円)

# 5.1.2 感度分析

本分析では、感度分析として分析ガイドラインに基づく一次元感度分析、シナリオ分析および確率的感度分析を行った。分析に用いたパラメータおよび分析結果を以下に記載する。

### 5.1.2.1 一次元感度分析・シナリオ分析

一次元感度分析の各パラメータの変動範囲は、取得可能な場合は 95% CI を使用し、95% CI が利用できない場合は各パラメータの値の±20%を変動範囲とした。なお、割引率については、分析ガイドラインに基づき費用、アウトカムともに 0%から 4%の範囲を変動範囲とした。一元感度分析のパラメータの 1 つである肥満症治療からの総脱落率については、3 サイクル目の総脱落率を一元感度分析によって変更させ、ICER の変動を確認した。なお、モデル上では 3 サイクル目の総脱落率に連動する形で 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率を設定しているため、3 サイクル目の総脱落率が変更された時、同時に 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率も変更される。

一次元感度分析における各パラメータの変動範囲および ICER への影響を別添 9.7、9.8 に示す。また、一次元感度分析の結果、ICER に対する影響が大きかった上位 10 のパラメータを表

5-5 およびトルネードダイアグラムとして図 5-1 と図 5-2 に示す。2 型糖尿病を合併している肥 満症患者集団における、ICERに最も大きな影響を与えたパラメータは、順に食事療法・運動療法 群の 4 サイクル目の体重減少率、体重が増える最高年齢、効果の割引率、ベースラインの BMI 値、セマグルチド群の肥満症治療からの総脱落率、食事療法・運動療法群の肥満症治療からの 総脱落率、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の HDL コレステロール値の変化、自然な体重 増加、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の総コレステロール値の変化、費用の割引率であっ た。このうち、食事療法・運動療法群の4サイクル目の体重減少率はICERに大きな影響を与え、 Dominated を示した。この時、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の体重減少率はベースケ ースが %に対し、 % (上限値) を示していた。そのため、食事療法・運動療法が実施 されると体重増加する状況であった。また、セマグルチド群においても治療中断によって食事療 法・運動療法に切り替わった患者が存在し、それらの患者においても体重増加が起こった。ベー スケースが %の場合の増分費用と増分効果は 448,657 円と 0.05 (セマグルチド群: 15.96 QALYs、食事療法・運動療法群: 15.92 QALYs) であり、上限値 %の場合の増分 費用と増分効果は 461,881 円と-0.01 (セマグルチド群: 15.82 QALYs、食事療法・運動療法 群: 15.83 QALYs) であった。増分費用が大きく変わらないのに対し、増分効果は 0.06 減少し ており、特にセマグルチド群で獲得 QALY が減少していた。食事療法・運動療法を実施している場 合においても常に体重減少をする訳ではなく、一部の患者においては体重を維持する場合や上 限値のような体重増加をすることも考えられる。一方で、肥満症ガイドライン 2022 では「食事療 法は体重を減らし、内臓脂肪量を減少させる肥満症治療の基本療法」であることや、「運動療法 は減量体重の維持に有用である」と述べられており[1]、食事療法・運動療法を実施している肥 満症患者の費用対効果評価を考慮する際に、上限値のような体重増加する値を代表値とするこ とは医学的観点から適切とは考えにくいため本一元感度分析の結果は参考程度にとどめるべき と考えた。また、二番目に影響度の高かった体重が増える最高年齢であるが、上限値(81.6歳)、 下限値(54.4 歳)のどちらの場合でも ICER が増加する結果となった。これは、本モデルのベ 一スラインの平均年齢が 53 歳とされており、下限値の 54.4 歳では、体重への治療効果の評価 期間として短く、セマグルチド群の評価が十分にできなかった可能性がある。なお、体重が増える 最高年齢を 56 歳とした場合は最も低い ICER が算出される (9,216,744 円/QALY)。その後、 56 歳から体重が増える最高年齢を上げるに従って、ICER が増加する。

また、自然な体重増加について上限値および下限値のどちらの場合でも ICER が増加する結果となっているが、自然な体重増加のパラメータは、セマグルチド群および食事療法・運動療法群ともに密接に関わるパラメータであるため、数値を増減させることによって単調に ICER が変化するパラメータではない。例えば、上限値付近で自然な体重増加を変動させると、0.126 kg の場合9,463,587 円/QALY、次いで、0.127 kg: 9,460,178 円/QALY、0.128 kg: 11,396,611 円/QALY、0.129 kg: 11,378,106 円/QALY のように一元感度分析での評価に限界があると考えられた。なお、食事療法・運動療法群の4 サイクル目の体重減少率の一元感度分析を除い

た残りの 9 項目は 7,068,116 - 14,751,984 円/QALY の間で収まっていた。

補足として、本モデルにおいては、4 サイクル目までは最大治療期間の 1 年間に該当するため、5 サイクル目以降は治療中断が起こっているとみなされモデルではその治療効果が考慮されなかった。そのため一元感度分析の結果の上位に 5 サイクル目以降のパラメータが現れず、4 サイクル目のパラメータが多く ICER に大きな影響を与えるパラメータとして現れた。

2 型糖尿病を合併していない肥満症患者集団における、ICER に最も大きな影響を与えたパラメータは、順に食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の体重減少率、効果の割引率、セマグルチド群の肥満症治療からの総脱落率、食事療法・運動療法群の肥満症治療からの総脱落率、肥満症の管理費用、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の HDL コレステロール値の変化、自然な体重増加、費用の割引率、ベースラインの BMI 値、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の総コレステロール値の変化であった。食事運動療法の 4 サイクル目の体重減少を最大に想定した場合を除き、いずれの結果においても ICER は 5,000,000 円/QALY よりも小さかった。

4.2.2 項で説明した QOL 値に関するシナリオ分析を行った。結果については表 5-5 に同様に掲載した。結果として、2 型糖尿病を合併している肥満症の場合、その ICER の変動幅は 9,795,523 - 17,222,343 円/QALY であり、2 型糖尿病を合併していない肥満症の場合、その ICER の変動幅は 3,534,687 - 4,936,247 円/QALY であった。

その他シナリオ分析では、Yamada et al. 2015 で報告された総脱落率と脱落についての体重減少効果のハザード比を使用し、ICER を算出した。Yamada et al. 2015 では 2 型糖尿病の脱落についてハザード比も報告しているため、これも考慮することとした。ただし統計的な有意差が得られておらず、分析ガイドライン 9.4 項の記載に即して考えると同一値が望ましいと考える[16]。ここでは、参考値として 2 型糖尿病の脱落についてハザード比を使用した。総脱落率については

2 サイクル目、3 サイクル目、4 サイクル目(9-12 か月)の総脱落率を作成した [103]。2 型糖尿病を合併していない肥満症集団の食事療法・運動療法群の総脱落率は、2 サイクル目、3 サイクル目、4 サイクル目、それぞれ とされた。食事療法・運動療法群の総脱落率に 0.51 (5%以上の体重減少効果と脱落率のハザード比。退院後の食事療法・運動療法プログラムに対する体重減少効果の関係ではないため強い仮定の下設定。また統計的な有意差はない)を をセマグルチド群の総脱落率とした。2 型糖尿病を合併している肥満症集団の総脱落率に関しては、2 型糖尿病と脱落率のハザード比である 0.44 (95% CI は 1 をまたいでいるため統計的な有意差はない)を を 2 サイクル目、3 サイクル目、4 サイクル目の総脱落率とした。

その他、脱落率に関するシナリオとして、基本分析では 4 サイクル目 (9-12 か月) の総脱落率は、Cannon et al. 2020 で報告された National Diabetes Prevention Program lifestyle change program からの脱落率を参照し作成したが、これを考慮せず 4 サイクル目に新たな脱落率が発生しないシナリオ分析を行った。

また、最大治療期間を変更することによる変動幅を確認するため最大治療期間を 2 年間に設定したシナリオ分析を行った。

それらのシナリオ分析結果として、2 型糖尿病を合併している肥満症については、ICER が750-1,000 万円/QALY の区間から 1,000 万円/QALY 以上の区間に変動することが考えられた。2 型糖尿病を合併していない肥満症については 200-500 万円/QALY から 500-750 万円/QALY の区間におさまることが考えられた。

表 5-5: 一次元感度分析で変動させた上位 10 のパラメータの変動範囲および ICER に対する影響とシナリオ分析の ICER

		基本分析の値	パラメータの	パラメー	タの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
項目/パラメータ	確率分布		範囲設定根	下限値	上限値	パラメータの	パラメータの
		(再掲)	拠	11247	上限地	下限値を適用	上限値を適用
2型糖尿病を合併している肥	満症患者						
基本分析							9,524,287
一元感度分析							
食事療法・運動療法群の	正規分布		95% CI			4,402,294	Dominated
4 サイクル目の体重減少							
率							
体重が増える最高年齢	ガンマ分布	68	±20%			14,751,984	10,500,271
効果の割引率	正規分布	2%	ガイドライン			7,068,116	12,244,910
ベースラインの BMI 値	正規分布		95% CI			11,974,470	9,323,051
セマグルチド群の脱落率*	ベータ分布		95% CI			8,545,559	11,508,945
食事療法・運動療法群の	ベータ分布		95% CI			11,397,823	8,433,750
脱落率*							
食事療法・運動療法群の	正規分布		95% CI			8,219,375	11,384,426
4 サイクル目の HDL コレ							
ステロール値の変化							
自然な体重増加	ガンマ分布		±20%			9,786,841	11,378,106

		オナハギのは	パラメータの	パラメー	タの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値 (再掲)	範囲設定根 拠	下限値	上限値	パラメータの 下限値を適用	パラメータの 上限値を適用
食事療法・運動療法群の	正規分布		95% CI			8,261,691	11,308,673
4 サイクル目の総コレステ							
ロール値の変化							
費用の割引率	正規分布	2%	ガイドライン	0%	4%	10,274,191	9,035,167
QOL 値に関連するシナリオタ	分析						
STEP 1 試験 QOL 値	-	BMI によって変動	±20%	BMI	BMI	11,575,756	17,222,343
		(例: BMI		の時:	の時:		
		の時 (1)					
Xu et al. 2015 による	-	BMI によって変動	-	BMI	の時:		12,664,889
QOL 値		(例: BMI					
		の時					
STEP 6 試験に基づく BMI	-	BMI によって変動	-	BMI	の時:		9,795,523
の単位増加あたりの固定減		(例: BMI					
少率で算出した QOL 値		の時					
脱落率に関するシナリオ							
Yamada et al. 2015 によ		セマグルチド群の	Yamada e	セマグルチド群	の総脱落率 (2		13,712,860
る総脱落率		総脱落率 (2 サイ	t al. 2015	サイクル目 / 3	3 サイクル目 /		
		クル目 / 3 サイク	[66]				

		サナハギのは	パラメータの	パラメー	タの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値 (再掲)	範囲設定根 拠	下限値	上限値	パラメータの 下限値を適用	パラメータの 上限値を適用
		ル目 / 4 サイクル 目): 食事療法・運動療 法群の総脱落率 (2 サイクル目 / 3 サイクル目 / 4 サ イクル目):		4 サイクル目): 食事療法・運動 落率 (2 サイク クル目 / 4	療法群の総脱		
4 サイクル目の新たな脱落率が発生しない		セマグルチド群の 脱落率 (4 サイク ル目): 食事療法・運動療 法群の脱落率 (4 サイクル目):	Cannon et al. 2020 [67] で報 告された National Diabetes Preventio n	サイ食事療法・運動	群の脱落率 (4 グル目): (4 が でかり): (4 が でがり): (4 が		9,811,169

		<b>サナハギの</b> は	パラメータの	パラメー	タの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値	範囲設定根	下阻抗	上四店	パラメータの	パラメータの
		(再掲)	拠	下限値	上限値	下限値を適用	上限値を適用
			Program				
			lifestyle				
			change				
			program				
			からの脱落				
			率を参照し				
			ない				
最大治療期間に関するシナリ	オ						
2 年	-	1年	最適使用推		2 年		11,324,462
			進ガイドラ				
			イン [17]				
			の 68 週間				
			を基準とし				
			て最大治療				
			期間の変動				
			幅を確認す				
			るため				
2型糖尿病を合併していない	肥満症患者						

		オナハギのは	パラメータの	パラメー	タの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値	範囲設定根	<b>工四店</b>	上四片	パラメータの	パラメータの
		(再掲)	拠	下限値	上限値	下限値を適用	上限値を適用
基本分析							3,665,447
一元感度分析							
食事療法・運動療法群の	正規分布		95% CI			2,669,257	6,584,764
4 サイクル目の体重減少							
率							
効果の割引率	正規分布	2%	ガイドライン	0%	4%	2,546,837	4,989,054
セマグルチド群の肥満症	ベータ分布		95% CI			3,200,000	4,650,336
治療からの脱落率*							
食事療法・運動療法群の	ベータ分布		95% CI			4,645,571	3,134,668
肥満症治療からの脱落率							
*							
肥満症の管理費用	ガンマ分布		±20%			3,415,778	3,915,116
食事療法・運動療法群の	正規分布		95% CI			3,478,527	3,877,808
4 サイクル目の HDL コレ							
ステロール値の変化							
自然な体重増加	ガンマ分布		±20%			3,875,577	3,500,918
費用の割引率	正規分布	2%	ガイドライン	0%	4%	3,866,508	3,549,079
ベースラインの BMI 値	正規分布		95% CI			3,859,742	3,612,298

		サナハギのは	パラメータの	パラメー	タの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値 (再掲)	範囲設定根 拠	下限値	上限値	パラメータの 下限値を適用	パラメータの 上限値を適用
食事療法・運動療法群の	正規分布		95% CI			3,504,348	3,846,526
4 サイクル目の総コレステ							
ロール値の変化							
QOL 値に関連するシナリオタ	分析						
STEP 1 試験 QOL 値	-	BMI によって変動	±20%	BMI	BMI	4,308,850	4,936,247
		(例: BMI		の時:	の時:		
		の時 (1)					
Xu et al. 2015 による	-	BMI によって変動	-	BMI	の時:		3,850,382
QOL 値		(例: BMI					
		の時					
STEP 6 試験に基づく BMI	-	BMI によって変動	-	BMI	の時:		3,534,687
の単位増加あたりの固定減		(例: BMI					
少率で算出した QOL 値		の時					
脱落率に関するシナリオ							
Yamada et al. 2015 によ		セマグルチド群の	Yamada et	セマグルチド群	の総脱落率 (2		5,285,075
る総脱落率		総脱落率 (2 サイ	al. 2015	サイクル目 / 3	3 サイクル目 /		
		クル目 / 3 サイク	[66]	4 サイクル目):			
		ル目 / 4 サイクル					

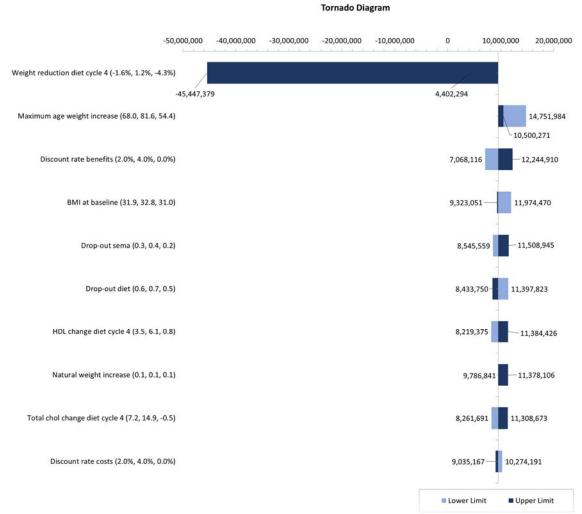
項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値 (再掲)	パラメータの	パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)	
			範囲設定根	下限値	上限値	パラメータの	パラメータの
			拠			下限値を適用	上限値を適用
		目):		食事療法・運動療法群の総脱 落率 (2 サイクル目 / 3 サイ クル目 / 4 サイクル目):			
		食事療法・運動療					
		法群の総脱落率					
		(2 サイクル目 / 3					
		サイクル目 / 4 サ					
		イクル目):					
4 サイクル目の新たな脱落		セマグルチド群の	Cannon	セマグルチド	群の脱落率 (4		3,817,629
率が発生しない		脱落率 (4 サイク	et al.	サイ	クル目):		
		ル目):	2020	食事療法・運動	助療法群の脱落		
			[67] で報	率 (4 サイ	イクル目):		
		食事療法•運動療	告された				
		法群の脱落率 (4	National				
		サイクル目):	Diabetes				
			Preventio				
			n				
			Program				

項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値 (再掲)	パラメータの	パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)			
			範囲設定根	下限値	上限値	パラメータの	パラメータの		
			拠			下限値を適用	上限値を適用		
			lifestyle						
			change						
			program						
			からの脱落						
			率を参照し						
			ない						
最大治療期間に関するシナリオ									
2 年	-	1 年	最適使用推		2 年		4,751,994		
			進ガイドラ						
			イン [17]						
			の 68 週間						
			を基準とし						
			て最大治療						
			期間の変動						
			幅を確認す						
			るため						

CI: 信頼区間, ICER: 增分費用効果比, QALY: 質調整生存年.

<sup>\*3</sup> サイクル目の総脱落率。なお、モデル上では3 サイクル目の総脱落率に連動する形で2 サイクル目と4 サイクル目の総脱落率を設定しているため、3 サイクル目の総脱落率が変更された時、同時に2 サイクル目と4 サイクル目の総脱落率も変更される。

## 図 5-1.2 型糖尿病を合併している肥満症患者の一次元感度分析 (トルネードダイアグラム)

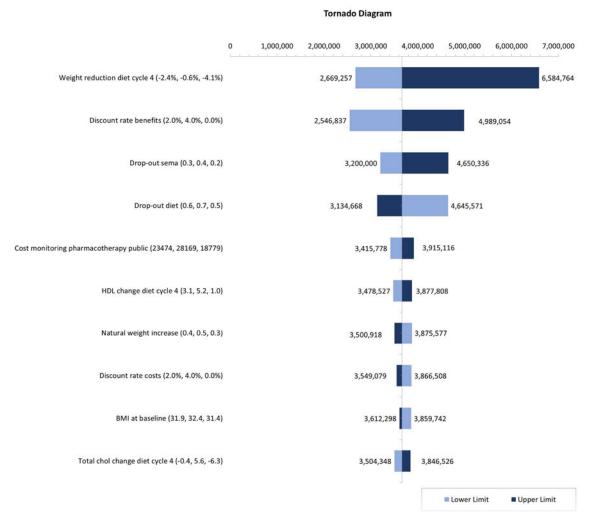


日本語訳 (一元感度分析結果の降順): 食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の体重減少率、体重が増える最高年齢、効果の割引率、ベースラインの BMI 値、セマグルチド群の肥満症治療からの総脱落率\*、食事療法・運動療法群の肥満症治療からの総脱落率\*、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の HDL コレステロール値の変化、自然な体重増加、自然な体重増加、食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の総コレステロール値の変化、費用の割引率

BMI: 体格指数, HDL: 高比重リポタンパク質.

\*3 サイクル目の総脱落率。なお、モデル上では 3 サイクル目の総脱落率に連動する形で 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率を設定しているため、3 サイクル目の総脱落率が変更された時、同時に 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率も変更される。

## 図 5-2.2 型糖尿病を合併していない肥満症患者の一次元感度分析 (トルネードダイアグラム)



# 日本語訳 (一元感度分析結果の降順):

食事療法・運動療法群の4サイクル目の体重減少率、効果の割引率、セマグルチド群の肥満症治療からの総脱落率\*、食事療法・運動療法群の肥満症治療からの総脱落率\*、肥満症の管理費用、食事療法・運動療法群の4サイクル目の HDL コレステロール値の変化、自然な体重増加、費用の割引率、ベースラインの BMI 値、食事療法・運動療法群の4サイクル目の総コレステロール値の変化

BMI: 体格指数; HDL: 高比重リポタンパク質.

\*3 サイクル目の総脱落率。なお、モデル上では3 サイクル目の総脱落率に連動する形で2 サイクル目と4 サイクル目の総脱落率を設定しているため、3 サイクル目の総脱落率が変更された時、同時に2 サイクル目と4 サイクル目の総脱落率も変更される。

#### 5.1.2.2 確率的感度分析

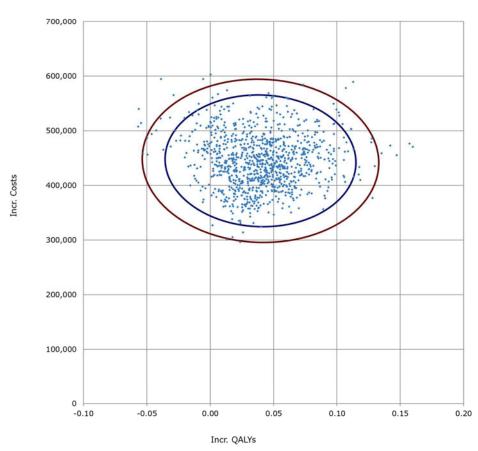
本分析では、各パラメータについてあらかじめ設定した確率分布から各パラメータの値をランダムに抽出することにより、1,000回のシミュレーションを実施してモデルの不確実性を評価した。

各パラメータを設定した根拠および確率分布については別添 9.7、9.8 を参照されたい。

- 2 型糖尿病を合併している肥満症患者集団と 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者集団の確率的感度分析の結果を費用効果平面上にプロットした散布図をそれぞれ図 5-3 と図 5-5 に示す。また、費用対効果需要曲線を図 5-4 と図 5-6 に示す。
- 2 型糖尿病を合併している肥満症患者集団の確率感度分析の費用対効果需要曲線の結果より、ICER の基準値が 1,000 万円/QALY の場合で 42.1%の確率で下回ることが示された (図 5-4)。
- 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者集団の確率感度分析の費用対効果需要曲線の結果 より、ICER が 500 万円/QALY の基準値を下回る確率は 84.5%であることが示された (図 5-6)。

図 5-3.2 型糖尿病を合併している肥満症患者の確率的感度分析 (費用効果平面上の散布図)

## Cost-effectiveness Plane Semaglutide vs. Diet & exercise



QALY: 質調整生存年.

図 5-4. 2 型糖尿病を合併している肥満症患者の確率的感度分析 (費用対効果需要曲線)

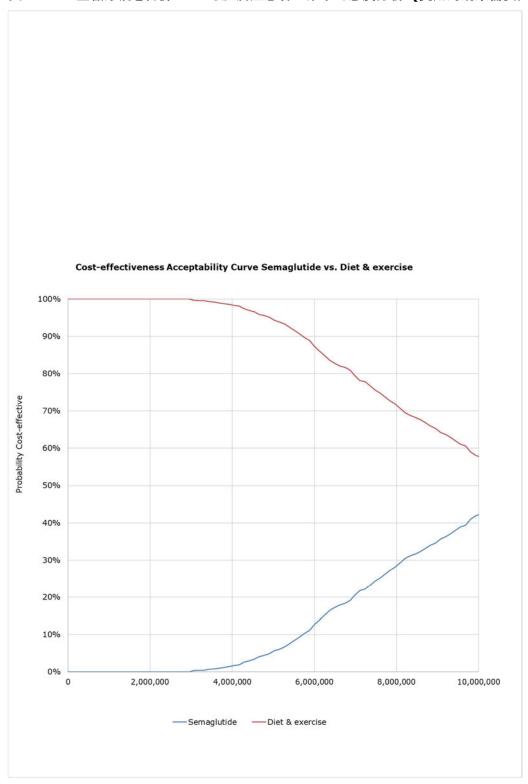
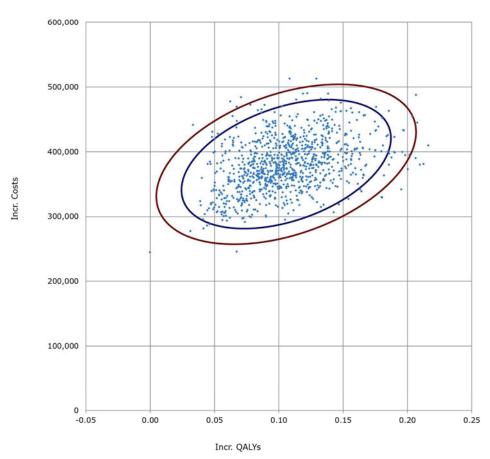


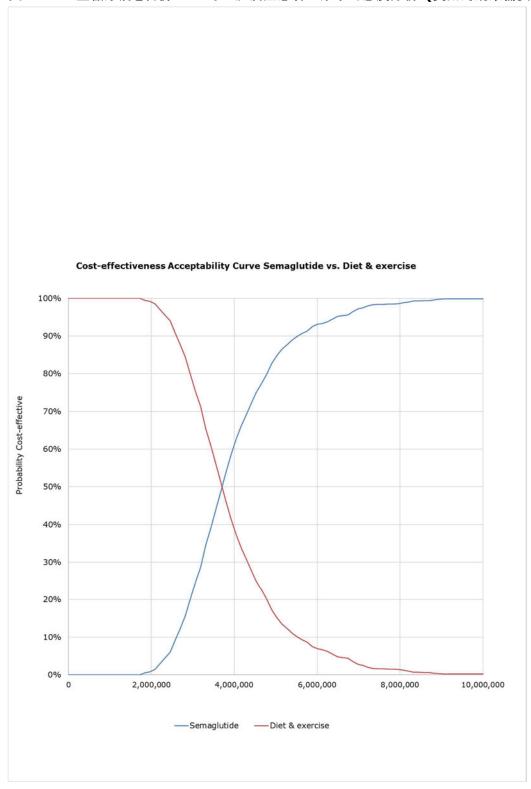
図 5-5. 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者の確率的感度分析 (費用効果平面上の散布図)

#### Cost-effectiveness Plane Semaglutide vs. Diet & exercise



QALY: 質調整生存年.

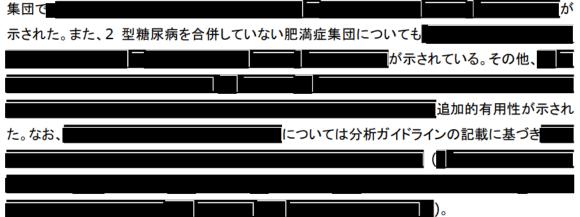
図 5-6. 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者の確率的感度分析 (費用対効果需要曲線)



### 5.1.3 分析の妥当性の検討

本モデルは NICE のセマグルチドの費用対効果評価でも使用されたモデルを元に、アジア人集団を対象として開発されたモデルである。本モデルの日本人集団における内的および外的妥当性は Tatsuno et al. 2024 によって検証され、認められた [31]。さらに日本人集団へのセマグルチドの有効性を示した STEP 6 試験より患者背景、治療の有効性等のパラメータをインプットし、経時的な BMI および心血管代謝疾患リスク因子 (SBP、HDL コレステロール、総コレステロール、HbA1c) を通じて患者の肥満症合併症のリスクおよび患者の健康状態を精密に推計した。

分析の枠組みでは 2 型糖尿病の有無によって対象集団を分けて分析することとされた。本分析では STEP 6 試験の患者を 2 型糖尿病の有無で分けた上で、各主要評価項目および副次評価項目におけるセマグルチドとプラセボ (食事療法・運動療法) との比較を行った。結果としては、主要評価項目であるベースラインからの体重減少率について 2 型糖尿病を合併している肥満症



分析の枠組みで「費用対効果の推計にあたっては、日本における診療実態(継続率等)や 治療効果を反映させるものとする」とある。本モデルでは治療の継続率について、臨床試験での セマグルチド、プラセボ剤の治療中断率の考慮に加え、食事療法・運動療法を含め治療を継続し ない、いわゆる脱落率を考慮した。肥満症診療ガイドライン 2022 においては「肥満者は、自分自 身の怠慢や努力不足により肥満が生じているという否定的な自己像を持っているため、受診を躊 躇し診療の機会を逃していたり、治療を開始しても減量効果が乏しいと脱落したりすることが多い」 と言及されていることから [1]、脱落率と体重減量効果およびその他の要因の関係性を明らかに することを目的として、SR を実施した。その結果として、基本分析では Colombo et al. 2014 [66] から脱落率を推計したが、SR の結果が示すように脱落率と効果の関係を検討した報告は 少なく、不確実性が存在するため、Yamada et al. 2015 による脱落率および 4 サイクル目の 脱落率を考慮しないシナリオ分析を実施した。2 型糖尿病を合併している肥満症については、それぞれ 13,712,860 円/QALY、9,811,169 円/QALY であった。2 型糖尿病を合併していない 肥満症については、それぞれ 5,285,075 円/QALY、3,817,629 円/QALY であった。Yamada et al. 2015 の結果については、4.1.2.6 項で述べた通り、対象集団が入院による積極的な介入を受けていること、脱落要因として検討されている体重減少効果は入院時の積極的な介入についてのものであり、退院後の食事療法・運動療法プログラムに対する体重減少効果の関係を見たものではなかったことなど、本モデルの結果の検証には適していない可能性があった。また、脱落率については一元感度分析でも確認されている。総脱落率が変動し、セマグルチドにとって ICER が高く算出される場合においても、2 型糖尿病を合併していない肥満症については、500 万円/QALY 未満の区間に所属する可能性が高いことが示された。

費用分析については、保険組合のデータである を使用し、肥満症管理費用、有害事象費用、肥満症関連イベントに関する急性期の費用、健康状態に係る費用を推計した。肥満症診療ガイドライン 2022 では国民健康・栄養調査から得られた肥満患者の年齢、性別の情報を報告している。年齢階級別の肥満患者の割合では男性の 40 代、50 代、女性では 60 代に肥満割合が高いとした [1]。別添 9.6 の費用分析の結果では、年齢階級別の肥満症患者の割合は 45-64 歳の階級が 74.11%と一番高い割合を示しており、国民健康・栄養調査の年齢階級別の肥満患者の割合結果の割合に近い結果を示した。また、性別については、男性が 75.06%、女性が 24.94%と男性の割合が多いと算出されたが、国民健康・栄養調査の結果においても、全ての年齢階級で男性の肥満割合が高かった。解析手法にあたっては、肥満症関連イベントに関する急性期の費用、健康状態に係る費用について を使って、一般的な肥満症治療の費用を考慮した上で、急性期の費用、健康状態に係る費用を求めた。

QOL値については、セマグルチドの臨床試験であり、日本人を含む STEP 1 試験に基づいて BMI の変動による QOL値を求めた。しかしながら、STEP 1 試験から算出された QOL値は日本 人集団のみから算出されたものではなく、また EQ-5D の日本における換算表が用いられたものではない。一方で、本 COM を作成する際に SLR が実施されているが、本 COM に利用可能な肥満症患者を対象とした日本人集団に対し、分析ガイドライン 8.2 項に準じた QOL値を報告している先行研究は存在しない。そのため、Xu et al. 2015 による QOL値および STEP 6 試験に基づく BMI の単位増加あたりの固定減少率で算出した QOL値に比べて STEP 1 試験に基づく BMI の変動による QOL値を優先し、ベースケースとして使用した。一方で STEP 1 試験に基づく BMI の変動による QOL値は不確実性が高いと考え、上下 20%で QOL値を変動させた場合の ICER を確認した。この 20%の変動幅については、ベースラインの BMI 31.9 の場合、QOL値は 0.955 であり、ベースケースから 20%減少した QOL値は 0.764 となる。これは、Shiroiwa et al. 2021 で報告された Intercept から obesity を引いた QOL値 0.955 (=0.989-0.034) よりかなり低い値を使用しており、不確実性として考慮される変動幅を補足できていると考えた [83]。さらに Xu et al. 2015 による QOL値および STEP 6 試験に基づく BMI の単位増加あ

たりの固定減少率で算出した QOL 値を使用した ICER も確認し、ICER の頑健性を確認した。

結果として 2 型糖尿病を合併している肥満症の場合、その ICER の変動幅は 9,795,523 - 17,222,343 円/QALY であり、2 型糖尿病を合併していない肥満症の場合、その ICER の変動幅は 3,534,687 - 4,936,247 円/QALY であった。

その他、健康状態に関する QOL 値は、可能である場合は日本で確認された EQ-5D (-5L) の QOL 値を使用した。

基本分析結果の頑健性を検証することを目的として一元感度分析を実施した。2 型糖尿病を合併している肥満症については、Dominated の結果が食事療法・運動療法群の 4 サイクル目の体重減少率の上限値 ( %) を使用した際に確認されたが、肥満症ガイドライン 2022の記載に照らし合わせて食事療法・運動療法群が体重増加する本感度分析は現実的な設定ではないことが考えられた。その他上位 9 つのパラメータについては、ICER は 7,068,116 - 14,751,984 円/QALY の間で収まっていた。2 型糖尿病を合併していない肥満症患者集団においては、食事運動療法の 4 サイクル目の体重減少を最大に想定した場合を除き、いずれの結果においても ICER は 5,000,000 円/QALY よりも小さかった。

確率感度分析の結果においては、2 型糖尿病を合併している肥満症患者集団の費用対効果需要曲線の結果より、ICER の基準値が1,000万円/QALYの場合で42.1%の確率で下回ることが示された(図 5-4)。また、2 型糖尿病を合併していない肥満症患者集団の費用対効果需要曲線の結果より、ICER が500万円/QALYの基準値を下回る確率は84.5%であることが示された。

#### 5.1.4 分析結果の解釈

表 5-6.2 型糖尿病を合併している肥満症患者に対する費用対効果分析結果の解釈

分析対象集団	2型糖尿病を合併している肥満症患者
比較対照技術	食事療法・運動療法
ICER の基準値	☑ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率 が最も高いと考える区 間	<ul><li>□ ドミナント</li><li>□ 効果が同等、かつ費用が削減</li><li>□ 効果が同等、かつ費用が同等</li><li>□ 200 万円/QALY 未満</li></ul>

	□ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満	
	(200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満)	
	□ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満	
	(750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満)	
	☑ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満	
	(1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満)	
	口 1,000 万円/QALY 以上	
	(1,500 万円/QALY 以上)	
	□ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加	
	その他( )	
このトンニャルドレナー田	基本分析の結果としてセマグルチドに対する食事療法・運動療法の	カ ICER は
そのように判断した理	9,524,287 円/QALY であり、1,000 万円/QALY 未満の ICER	が示された
曲	<i>t</i> =め。	

ICER: 增分費用効果比; QALY: 質調整生存年

## 表 5-7. 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者に対する費用対効果分析結果の解釈

分析対象集団	2型糖尿病を合併していない肥満症患者
比較対照技術	食事療法・運動療法
ICER の基準値	☑ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
	ロ ドミナント
	□ 効果が同等、かつ費用が削減
	□ 効果が同等、かつ費用が同等
	□ 200 万円/QALY 未満
ICER の所属する確率	☑ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満
が最も高いと考える区	(200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満)
が取り向いて考える区	□ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満
[F]	(750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満)
	□ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満
	(1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満)
	□ 1,000 万円/QALY 以上
	(1,500 万円/QALY 以上)

	□ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加
	その他( )
そのように判断した理由	基本分析の結果としてセマグルチドに対する食事療法・運動療法の ICER は
	3,665,447 円/QALY であり、500 万円/QALY 未満の ICER が示されたた
	め。

ICER: 增分費用効果比; QALY: 質調整生存年

#### 5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

本分析では以下の集団を分析している。

- (a) 2 型糖尿病を合併している肥満症患者
- (b) 2 型糖尿病を合併していない肥満症患者

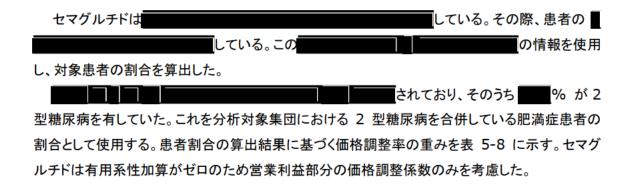


表 5-8. 2 型糖尿病を合併している肥満症患者に対する費用対効果分析結果の解釈

分析	対象集団	比較対照 技術	ICER (円/QALY)	価格 調整係数 (θ)	症例管理登録 によって算出し た価格調整率 (N=198)
(a)	2 型糖尿病を合併してい	食事療法・	750-1,000 万	0.67	%
	る肥満症患者	運動療法	円/QALY		
(b)	2 型糖尿病を合併してい		200-500 万円	1.0	%
	ない肥満症患者		/QALY		
合計		_	-	-	100%

ICER: 增分費用効果比; QALY: 質調整生存年

## 5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当なし

## 5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当なし

## 5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

該当なし

## **6.** 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Office 365		厚生労働省:
			CD-ROM
		20240911 IOVIA Clobal COM	国立保健医療
		20240811 IQVIA Global COM -	科学院保健医
		v19 v1.0_DM	療経済評価研
			究センター: 電
			子メール
Microsoft Excel	Office 365		厚生労働省:
			CD-ROM
		20240811 IQVIA Global COM - v19 v1.0_Non DM	国立保健医療
			科学院保健医
			療経済評価研
			究センター: 電
			子メール

## 7. 実施体制

日本での費用対効果評価にあたって協力頂いた医療経済学等の専門家および臨床家は存在しないため、該当なし。

#### 8. 参考文献

- 1. 肥満症診療ガイドライン作成委員会 日. 肥満症診療ガイドライン 2022. 日本肥満学会, editor: ライフサイエンス出版; 2022.
- 2. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(3):193-206.
- 3. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. JCI Insight. 2021;5(6).
- 4. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. Diabetes Obes Metab. 2021;23(3):754-62.
- 5. 厚生労働省. 令和元年国民健康·栄養調査報告 2019.https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\_iryou/k enkou/eiyou/r1-houkoku\_00002.html.
- 6. 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.
- 7. 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.
- 8. 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.
- Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G.
   2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes
   Facts. 2015;8(3):166-74.
- 10. 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.
- 11. 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.
- 12. 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. New England Journal of Medicine. 2011;364(8):719-29.
- 13. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. Stroke. 2005;36(7):1377-82.
- 14. Yang JJ, Shiwaku K, Nabika T, Masuda J, Kobayashi S. High frequency of cardiovascular risk factors in overweight adult Japanese subjects. Arch Med Res. 2007;38(3):337-44.
- 15. 医薬品医療機器総合機構. ウゴービ皮下注 0.25mg SD/ウゴービ皮下注 0.5mg SD/ウゴービ皮下注 1.0mg SD/ウゴービ皮下注 1.7mg SD/ウゴービ皮下注 2.4mg SD
   2023.https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/620023\_2499418G5023\_1\_0 2.
- 16. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版 2024.https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\_ja\_2024.pdf.
- 17. 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン セマグルチド(遺伝子組換え)2023.https://www.pmda.go.jp/files/000265450.pdf.
- 18. Cochrane. Website.https://www.cochrane.org/.
- 19. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622] 2020.https://www.nice.org.uk/guidance/ta681/documents/committee-papers.
- 20. National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal and highly specialised technologies evaluation: User guide for

- company evidence submission template 2015.https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness#quality-assessment-of-the-relevant-clinical-effectiveness-evidence.
- 21. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. Systematic Reviews CRD's guidance for undertaking reviews in health care 2009.https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\_Reviews.pdf.
- 22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
- 23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Gaal LFV, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. New England Journal of Medicine. 2021;384(11):989-1002.
- 24. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971-84.
- 25. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1403-13.
- 26. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1414-25.
- 27. Lopes S, Johansen P, Lamotte M, McEwan P, Olivieri AV, Foos V. External Validation of the Core Obesity Model to Assess the Cost-Effectiveness of Weight Management Interventions. Pharmacoeconomics. 2020;38(10):1123-33.
- 28. Lopes S, Meincke HH, Lamotte M, Olivieri AV, Lean MEJ. A novel decision model to predict the impact of weight management interventions: The

- Core Obesity Model. Obes Sci Pract. 2021;7(3):269-80.
- 29. NICE. Liraglutide for managing overweight and obesity Technology appraisal guidance 2020.
- Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. Circulation. 2008;118(25):2702-9.
- 31. Ichiro T, Laetitia G, Anamaria-Vera O, James B-K, Mark L. Assessing the health and economic burden of obesity-related complications in East-Asian populations: implementation of risk equations in the Core Obesity Model for Japan and model validation. BMJ Public Health. 2024;2(1):e000302.
- 32. Park D-Y, Kim J-S, Park B, Kim HJ. Risk factors and clinical prediction formula for the evaluation of obstructive sleep apnea in Asian adults. PLoS One. 2021;16(2):e0246399.
- 33. Yamanaka H, Japanese Society of G, Nucleic Acid M. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition.

  Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011;30(12):1018-29.
- 34. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, Smits G, Roncal-Jimenez CA, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. Nutrients. 2018;10(8):E1011.
- 35. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol. 2012;47(5):586-95.
- 36. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. Journal of Hepatology. 2018;69(4):896-904.
- 37. Muto T, Sato M, Ikeda S. PGI24 COST-UTILITY ANALYSIS OF VITAMINE E AND PIOGLITAZONE IN ADDITION TO 2 YEARS OF LIFE-STYLE MODIFICATION THERAPY FOR NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS PATIENTS IN JAPAN. Value in Health. 2018;21:S145.

- 38. Hu H, Nakagawa T, Okazaki H, Nishiura C, Imai T, Miyamoto T, et al. Cumulative Risk of Type 2 Diabetes in a Working Population: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. J Epidemiol. 2018;28(11):465-9.
- 39. Anjana RM, Deepa M, Mohan V. Response to Comment on Anjana et al. Incidence of Diabetes and Prediabetes and Predictors of Progression Among Asian Indians: 10-Year Follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). Diabetes Care 2015;38:1441-1448. Diabetes Care. 2015;38(12):e212.
- 40. Yu Q, Wu Y, Jin Q, Chen Y, Lin Q, Liu X. Development and internal validation of a multivariable prediction model for 6-year risk of stroke: a cohort study in middle-aged and elderly Chinese population. BMJ Open. 2021;11(7):e048734.
- 41. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
- 42. Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, et al. Two-Year Recurrence After First-Ever Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese Patients The Shiga Stroke and Heart Attack Registry Study. Circ J. 2020;84(6):943-8.
- 43. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. Cerebrovasc Dis. 2004;18(1):47-56.
- 44. Uchiyama S, Hoshino T, Charles H, Kamiyama K, Nakase T, Kitagawa K, et al. Japanese and Non-Japanese Patients with Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: A Five-Year Risk Analysis of Stroke and Vascular Events. J Atheroscler Thromb. 2021;28(6):656-64.
- 45. Yui Y, Hirayama A, Nonogi H, Kimura K, Kodama K, Hosoda S, et al.
  Unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome:
  epidemiology and current management in Japan (Japan Multicenter
  Investigation for Cardiovascular Disease-D (JMIC-D) Committee). Circ J.

- 2007;71(9):1335-47.
- 46. Sumi S, Origasa H, Houkin K, Terayama Y, Uchiyama S, Daida H, et al. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. Int J Stroke. 2013;8(4):251-7.
- 47. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, et al. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. Ann Oncol. 2012;23(2):479-90.
- 48. Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, et al. Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. Ann Oncol. 2014;25(2):519-24.
- 49. Masuda T, Ogawa K, Kamatani Y, Murakami Y, Kimura T, Okada Y. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. Cancer Sci. 2020;111(12):4646-51.
- 50. Ushijima K. Current status of gynecologic cancer in Japan. J Gynecol Oncol. 2009;20(2):67-71.
- 51. Leung YY, Allen JC, Noviani M, Ang LW, Wang R, Yuan JM, et al.
  Association between body mass index and risk of total knee
  replacement, the Singapore Chinese Health Study. Osteoarthritis and
  Cartilage. 2015;23(1):41-7.
- 52. Katano H, Ozeki N, Kohno Y, Nakagawa Y, Koga H, Watanabe T, et al. Trends in arthroplasty in Japan by a complete survey, 2014–2017. Journal of Orthopaedic Science. 2021;26(5):812-22.
- 53. Chen J-H, Pan W-H, Hsu C-C, Yeh W-T, Chuang S-Y, Chen P-Y, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):133-40.
- 54. Eguchi Y, Wong G, Lee E, Akhtar O, Lopes R, Sumida Y. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan: A focused literature review. JGH Open. 2020;4(5):808-17.
- 55. Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Millwood IY, Yu C, Guo Y, et al. Observational and Genetic Associations of Body Mass Index and Hepatobiliary Diseases

- in a Relatively Lean Chinese Population. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2018721-e.
- 56. Bae JC, Cho NH, Kim JH, Hur KY, Jin SM, Lee MK. Association of Body Mass Index with the Risk of Incident Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Community-Based Prospective Study. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35(2):416-24.
- 57. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, et al. Acute Case-Fatality Rates of Stroke and Acute Myocardial Infarction in a Japanese Population: Takashima Stroke and AMI Registry, 1989–2005. International Journal of Stroke. 2014;9(SA100):69-75.
- 58. 国立がん研究センター. がん種別統計情報 2019.https://ganjoho.jp/reg\_stat/statistics/stat/cancer/1\_all.html.
- 59. Fujiyama S, Akuta N, Sezaki H, Kobayashi M, Kawamura Y, Hosaka T, et al. Mortality rates and risk factors in 1412 Japanese patients with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a retrospective long-term cohort study. BMC Gastroenterol. 2021;21(1):189.
- 60. Sinclair ST, Orr MN, Rothfusz CA, Klika AK, McLaughlin JP, Piuzzi NS. Understanding the 30-day mortality burden after revision total knee arthroplasty. Arthroplasty Today. 2021;11:205-11.
- 61. 厚生労働省. 23th Life Tables for Japan 2020 2020.https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/23th/index.html.
- 62. WHO. WHO. Obesity and Overweight Fact Sheet. Reviewed February 2018 2018.http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- 63. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. BMC cardiovascular disorders. 2017;17(1):53.
- 64. Brammås A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Mooe T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. Stroke. 2013:STROKEAHA. 113.001434.
- 65. Colombo O, Ferretti VVV, Ferraris C, Trentani C, Vinai P, Villani S, et al. Is drop-out from obesity treatment a predictable and preventable event?

  Nutrition Journal. 2014;13(1):13.
- 66. Yamada T, Hara K, Svensson AK, Shojima N, Hosoe J, Iwasaki M, et al.

- Successfully achieving target weight loss influences subsequent maintenance of lower weight and dropout from treatment. Obesity. 2015;23(1):183-91.
- 67. Cannon MJ, Masalovich S, Ng BP, Soler RE, Jabrah R, Ely EK, et al. Retention Among Participants in the National Diabetes Prevention Program Lifestyle Change Program, 2012–2017. Diabetes Care. 2020;43(9):2042-9.
- 68. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(8):1553-64.
- 69. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. The Lancet. 1998;352(9123):167-72.
- 70. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. Diabetes Obes Metab. 2023;25(1):18-35.
- 71. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. Health technology assessment (Winchester, England). 2012;16(5):iii.
- 72. CG43 NIfHaCE. Clinical Guidelines Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children 2006.
- 73. Clarke P, Gray A, Briggs A, Farmer A, Fenn P, Stevens R, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia. 2004;47(10):1747-59.
- 74. Oshiro T, Kasama K, Nabekura T, Sato Y, Kitahara T, Matsunaga R, et al. Current Status and Issues Associated with Bariatric and Metabolic Surgeries in Japan. Obes Surg. 2021;31(1):343-9.
- 75. Kobayashi T, Watanabe Y, Aizawa J, Suzuki KS. Factors affecting the early 159

- post-operative prognosis in morbidly obese surgical patients after laparoscopic sleeve gastrectomy a retrospective cohort study. JA Clin Rep. 2017;3(1):47.
- 76. Ohta M, Seki Y, Wong SK, Wang C, Huang CK, Aly A, et al.
  Bariatric/Metabolic Surgery in the Asia-Pacific Region: APMBSS 2018
  Survey. Obes Surg. 2019;29(2):534-41.
- 77. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. The New England journal of medicine. 2004;351(26):2683-93.
- 78. Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic outcomes 1 year after gastric bypass surgery in obese people with type 2 diabetes. Medical Principles and Practice. 2012;21(2):125-8.
- 79. Alam M, Bhanderi S, Matthews JH, McNulty D, Pagano D, Small P, et al. Mortality related to primary bariatric surgery in England. BJS open. 2017;1(4):122-7.
- 80. Gong N, Jia C, Huang H, Liu J, Huang X, Wan Q. Predictors of Mortality During Initial Liver Transplant Hospitalization and Investigation of Causes of Death. Ann Transplant. 2020;25:e926020.
- 81. Masuda T, Ogawa K, Kamatani Y, Murakami Y, Kimura T, Okada Y. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. Cancer Sci. 2020;111(12):4646-51.
- 82. STEP 1: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity (STEP 1).https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548935.
- 83. Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. Value Health. 2021;24(8):1193-202.
- 84. Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Takura T, Komuro I. Cost-Effectiveness of PCSK9 Inhibitor Plus Statin in Patients With Triple-Vessel Coronary Artery Disease in Japan. Circ J. 2018;82(10):2602-8.
- 85. Kawakami H, Saito M, Kodera S, Fujii A, Nagai T, Uetani T, et al. Cost-160

- Effectiveness of Obstructive Sleep Apnea Screening and Treatment Before Catheter Ablation for Symptomatic Atrial Fibrillation. Circ Rep. 2020;2(9):507-16.
- 86. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, Hale BC, Lee JT, Weinstein MC.

  Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. The American journal of managed care. 2010;16(7):e174-87.
- 87. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Medical Decision Making. 2011;31(6):800-4.
- 88. Lim KC, Wang VW, Siddiqui FJ, Shi L, Chan ES, Oh HC, et al. Costeffectiveness analysis of liver resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. Hepatology. 2015;61(1):227-37.
- 89. NICE. Naltrexone-bupropion for managing overweight and obesity. 2017
- 90. Foos V, McEwan P. Conversion of Hypoglycemia Utility Decrements from Categorical Units Reflecting Event History into Event Specific Disutility Scores Applicable to Diabetes Decision Models. Value in Health. 2018;21:S223.
- 91. Kawaguchi I, Chayama K, Gonzalez YS, Virabhak S, Mitchell D, Yuen C, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Glecaprevir/Pibrentasvir Versus Existing Direct-Acting Antivirals to Treat Chronic Hepatitis C in Japan. Adv Ther. 2020;37(1):457-76.
- 92. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(9):726-36.
- 93. Xu Y, Zhou Z, Li Y, Yang J, Guo X, Gao J, et al. Exploring the nonlinear relationship between body mass index and health-related quality of life among adults: a cross-sectional study in Shaanxi Province, China. Health and Quality of Life Outcomes. 2015;13(1):153.
- 94. Brazier JE, Fukuhara S, Roberts J, Kharroubi S, Yamamoto Y, Ikeda S, et al. Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. J Clin Epidemiol. 2009;62(12):1323-31.
- 95. Reynolds MR, Zimetbaum P, Josephson ME, Ellis E, Danilov T, Cohen DJ.

- Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(4):362-9.
- 96. Mar J, Rueda JR, Durán-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. European Respiratory Journal. 2003;21(3):515-22.
- 97. Hattori N, Hirayama T, Katayama Y. Medical care for chronic-phase stroke in Japan. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(4):175-80.
- 98. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. Med Decis Making. 2006;26(4):410-20.
- 99. McCormack K WB, Perez J, Fraser C, Cook J. . Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: systematic review of effectiveness and economic evaluation. Health Technol Assess. 2005;9(14).
- 100. Cost-utility analysis of open versus laparoscopic groin hernia repair: results from a multicentre randomized clinical trial. Br J Surg. 2001;88(5):653-61.
- 101. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M, et al. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. Liver Transpl. 2002;8(3):263-70.
- 102. 厚生労働省. 診療報酬情報提供サービ ス.https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/.
- 103. PlotDigitizer.https://plotdigitizer.com/.

## 9 別添

# 9.1 Literature database search strategies (conducted for Embase and Ovid MEDLINE (R) in $14^{th}$ March 2024 and for ICHUSHI in $13^{th}$ March )

別添表 1. Scenario 1, Databases: Embase, Ovid MEDLINE (R) 14th March 2024

#	Searches	Results
1	exp obesity/ or exp overweight/ or weight loss/ or weight reduction/ or (obesity or obese).ti. or (weight adj2 (los* or reduc*)).ti,ab. or (overweight or over-weight or over weight or overeating or over eating or over-eating).ti.	1,340,322
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or (Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.	661,432
3	exp semaglutide/ or semaglutide.ti,ab.	6,335
4	exp diet/ or exp exercise/ or exp placebos/ or ((diet* and exercise*) or physical activity or lifestyle or behaviour or behavior or walking or placebo).ti,ab.	4,837,036
5	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or exp Randomization/ or exp clinical trial/ or double blind.ti,ab. or single blind.ti,ab. or (cross-over or crossover).ti,ab. or randomization/ or control group/ or (clin\$ adj3 trial\$).ti,ab. or randomi?ed controlled trial\$.mp. or RCT.ti,ab. or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).mp. or placebo\$.ti,ab. or (random\$ adj2 allocat\$).ti,ab. or open label.ti,ab. or (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab. or ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).mp. or randomized controlled trial.pt.	4,859,933

#	Searches	Results
6	1 and 2 and 3 and 4 and 5	651
7	(case reports or editorial or note or letter or comment or Books or Chapter or News or review).pt. or exp case report/ or case report?.ti.	16,706,712
8	6 not 7	390
9	exp china/ or exp hong kong/ or exp Japan/ or exp macau/ or exp Mongolia/ or exp north korea/ or exp "democratic people's republic of korea"/ or exp south korea/ or exp "republic of korea"/ or exp Taiwan/	1,157,638
10	(east asia or china or chinese or beijing or "chinese people's republic" or "people's republic of china" or hong kong or hongkong or japan or japanese or tokyo or macau or mongolia or "mongolian people's republic" or north korea or "democratic people's republic of korea" or "korean people's republic" or south korea or "republic of korea" or seoul or taiwan).ti,ab.	2,142,452
11	9 or 10	2,421,240
12	8 and 11	17
13	limit 12 to (english or japanese)	17
14	remove duplicates from 13	11

別添表 2. Scenario 2, Databases: Embase and Ovid MEDLINE(R) 14<sup>th</sup> March 2024

#	Searches	Results
1	exp obesity/ or exp overweight/ or weight loss/ or weight reduction/ or (obesity or obese).ti. or (weight adj2 (los* or reduc*)).ti,ab. or (overweight or over-weight or over weight or overeating or over eating or over-eating).ti.	1,340,322
2	exp semaglutide/ or semaglutide.ti,ab.	6,335
3	exp diet/ or exp exercise/ or exp placebos/ or ((diet* and exercise*) or physical activity or lifestyle or behaviour or behavior or walking or placebo).ti,ab.	4,837,036
4	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or exp Randomization/ or exp clinical trial/ or double blind.ti,ab. or single blind.ti,ab. or (cross-over or crossover).ti,ab. or randomization/ or control group/ or (clin\$ adj3 trial\$).ti,ab. or randomi?ed controlled trial\$.mp. or RCT.ti,ab. or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).mp. or placebo\$.ti,ab. or (random\$ adj2 allocat\$).ti,ab. or open label.ti,ab. or (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab. or ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).mp. or randomized controlled trial.pt.	4,859,933
5	1 and 2 and 3 and 4	944
6	(case reports or editorial or note or letter or comment or Books or Chapter or News or review).pt. or exp case report/ or case report?.ti.	16,706,712
7	5 not 6	598

#	Searches	Results
8	exp china/ or exp hong kong/ or exp Japan/ or exp macau/ or exp Mongolia/ or exp north korea/ or exp "democratic people's republic of korea"/ or exp south korea/ or exp "republic of korea"/ or exp Taiwan/	1,157,638
9	(east asia or china or chinese or beijing or "chinese people's republic" or "people's republic of china" or hong kong or hongkong or japan or japanese or tokyo or macau or mongolia or "mongolian people's republic" or north korea or "democratic people's republic of korea" or "korean people's republic" or south korea or "republic of korea" or seoul or taiwan).ti,ab.	2,142,452
10	8 or 9	2,421,240
11	7 and 10	22
12	limit 11 to (english or japanese)	22
13	remove duplicates from 12	13

別添表 3. Scenario 1, Database (s): ICHUSHI 13th March 2024

#	Searches	Results
1	肥満症/TH or 体重減少/TH or 体重増加/TH or 肥満/TH or 肥満/TA	116,948
2	糖尿病-2型/TH or 2型糖尿病/TA or 糖尿病/TA	315,852
3	Semaglutide/TH or Semaglutide/TA or セマグルチド/TA	835
4	食事療法/TH or 食事療法/TA or 運動療法/TH or 運動療法/TA or プラ	140,336
4	セボ/TH or プラセボ/TA or placebo/TA or 食事運動療法/TA	
5	#1 and #2 and #3 and #4	12
	(#1 and #2 and #3) and ((FT=Y) AB=Y LA=日本語,英語 (PT=症	0
6	例報告・事例除く) AND (PT=原著論文,会議録除く) RD=ランダム化比較試	
	験,準ランダム化比較試験)	

別添表 4. Scenario 2, Database (s): ICHUSHI 13th March 2024

#	Searches	Results
1	肥満症/TH or 体重減少/TH or 体重増加/TH or 肥満/TH or 肥満/TA	116,948
2	Semaglutide/TH or Semaglutide/TA or セマグルチド/TA	835
2	食事療法/TH or 食事療法/TA or 運動療法/TH or 運動療法/TA or プラ	140,336
3	セボ/TH or プラセボ/TA or placebo/TA or 食事運動療法/TA	
4	#1 and #2 and #3	22
	(#1 and #2 and #3) and ((FT=Y) AB=Y LA=日本語,英語 (PT=症	0
5	例報告・事例除く) AND (PT=原著論文,会議録除く) RD=ランダム化比較試	
	験,準ランダム化比較試験)	

## 9.2 BMI dependent mortality report



9.3 脱落率と体重減量効果およびその他の要因の関係性に関する文献検索の検索式 (24<sup>th</sup> June 2024)

#	Searches	Results
1	"obesity"[MeSH Terms] OR "overweight"[MeSH Terms] OR  "weight loss"[MeSH Terms] OR "weight reduction"[Title/Abstract] OR "obesity"[Title/Abstract] OR  "obese"[Title/Abstract] OR "overweight"[Title/Abstract] OR  "over-weight"[Title/Abstract] OR "over-weight"[Title/Abstract] OR  "over-eating"[Title/Abstract] OR "over-eating"[Title/Abstract] OR  "over-eating"[Title/Abstract] OR "over-eating"[Title/Abstract]  OR "Metabolic Syndrome"[MeSH Terms] OR  ("weight"[Title/Abstract] AND "loss*"[Title/Abstract] AND  "reduc*"[Title/Abstract])	557,091
2	"Patient Dropouts"[MeSH Terms] OR "Quit"[All Fields] OR "Give up"[All Fields] OR "Withdraw"[All Fields] OR "Treatment Discontinuation"[All Fields] OR "adherence"[All Fields] OR "dropout"[All Fields] OR "Stop Treatment"[All Fields] OR "Treatment Cessation"[All Fields] OR "Discontinue Treatment"[All Fields] OR "drop out"[All Fields]	306,770
3	"Behavior Therapy"[MeSH Terms] OR "Dialectical Behavior Therapy"[MeSH Terms] OR "Exercise Therapy"[MeSH Terms]	156,980
4	"Weight Loss"[MeSH Terms] OR "Weight Losses"[Title/Abstract] OR "Weight Reduction"[Title/Abstract] OR "Early weight loss"[Title/Abstract]	59,995
5	#1 and #2 and #3 and #4	296
6	limit to last 10 years: 2014-2024	139

## 9.4 統計解析計画書

NNPL AS\_Obesity Cost

## 9.5 Tables of

#	Table name	Description
1	Tekiyo	Registry containing information on individuals with health
1	Telling	insurance and their family members. It contains age, sex,
		and year and month of member qualification /
		disqualification for all insured members and family
		members.
2	Kihon	Information on claim type and billing. It contains claim
_	Tanon	type (Medical, Pharmacy, DPC, or Dental), number of
		healthcare facility days visited (or hospitalized) in the
		month, billing year and month, billing amount, and the
		medical facility (anonymized).
3	Shoubyou	Information on diagnosis. The table contains diagnosis
	, , , , , ,	(Japanese diagnosis code and the code of International
		Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> revision [ICD-10]), flag for
		suspicious diagnosis (i.e., utagai flag), flag for primary
		diagnosis, code for modifier (修飾語コード in Japanese),
		and outcome (転帰区分 in Japanese). In the DPC claim,
		the 14-digit DPC code is also contained.
4	Shohou	Information on prescription and dispensing. The table
		contains the drug code, date of prescription and
		dispensing, prescription days, dosage, generic flag, and
		billing amount (point).
5	Shinryoukoui	Information on medical treatment. The table contains the
		procedure code associated with the Japanese medical fee
		schedule and the date of the medical treatment.
6	Tokuteikenshin	Information on Special Health Checkups (特定健診 in
		Japanese) as well as a part of employer-sponsored health
		checkups (事業主健診 in Japanese). It contains the year
		and month of receiving health checkups, socio-
		demographic parameters such as BMI, smoking status,

		drinking status, laboratory data such as glycated									
		haemoglobin (HbA1c), γ-glutamyl trans peptidase (γGTP),									
		creatinine, haematocrit, and answers to lifestyle-related									
		questions.									
7	Shinryouka	Information on the medical department. The table									
		contains medical department code. The table is linked to									
		"Kihon" table via anonymized medical facility code.									
8	DPC	Information on DPC claims from the acute care hospitals									
		participating in the Japanese inpatient prospective									
		payment system (Diagnosis-Procedure Combination / Per-									
		Diem Payment System [DPC/PDPS]). The table contains									
		the DPC category code (診断群分類番号 in Japanese), date									
		of admission, and discharge date.									

## 9.6 費用分析における患者特性

Baseline characteristics	Study cohort (N = 28,261)
Year of enrollment (n, %)	
Sex	
Mean age (SD)	
Age group	
Mean BMI (SD)	

Mean HbA1c (NGSP) at baseline period (SD)

#### 9.7 一次元感度分析で変動させたパラメータの変動範囲および ICER に対する影響-2 型糖尿病を合併している肥満症患者

項目/	確率	確率 基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメー	ータの範囲	ICER の範囲 (円/QALY)		
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用	
Weight reduction diet cycle 4	正規分布		95% CI			4,402,294	-45,447,379	
Maximum age weight increase	ガンマ分布		±20%			14,751,984	10,500,271	
Discount rate benefits	正規分布	2.0%	ガイドライン	0.0%	4.0%	7,068,116	12,244,910	
BMI at baseline	正規分布		95% CI			11,974,470	9,323,051	
Drop-out sema*	ベータ分布		95% CI			8,545,559	11,508,945	
Drop-out diet*	ベータ分布		95% CI			11,397,823	8,433,750	
HDL change diet cycle 4	正規分布		95% CI			8,219,375	11,384,426	
Natural weight increase	ガンマ分布		±20%			9,786,841	11,378,106	
Total chol change diet cycle 4	正規分布		95% CI			8,261,691	11,308,673	
Discount rate costs	正規分布	2.00%	ガイドライン	0.00%	4.00%	10,274,191	9,035,167	
Cost monitoring pharmacotherapy public	ガンマ分布		±20%			9,011,920	10,036,654	

項目/	確率 基本分析の値		確率	パラメータ の範囲設定	パラメー	ータの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上	
						限値を適用	限値を適用	
Weight reduction sema	正規分布		95% CI			9,169,482	10,020,434	
cycle 4								
Weight reduction diet	正規分布		95% CI			9,957,194	9,318,331	
cycles 2, 3								
Proportion females	ベータ分布		95% CI			9,772,123	9,232,132	
Probability baseline	ベータ分布		95% CI			9,317,660	9,813,437	
history CVD								
Weight reduction sema	正規分布		95% CI			9,275,469	9,640,931	
cycles 2, 3								
Disutility stroke	ベータ分布		±20%			9,347,069	9,708,354	
Probability stroke is fatal	ベータ分布		±20%			9,654,011	9,381,151	
Baseline incidence post	ベータ分布		±20%			9,623,561	9,407,003	
menopausal endometrial								
cancer								

項目/	確率 基本分析の値		確率	パラメータ の範囲設定	パラメー	ータの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上	
			10,00	IPALE	工权但	限値を適用	限値を適用	
Long-term cancer	ベータ分布		±20%			9,625,500	9,447,299	
mortality								
Probability MI is fatal	ベータ分布		±20%			9,620,960	9,424,661	
Baseline incidence colon	ベータ分布		±20%			9,606,714	9,426,849	
cancer females								
Baseline incidence colon	ベータ分布		±20%			9,592,912	9,443,795	
cancer males								
HDL at baseline	正規分布		95% CI			9,597,225	9,452,146	
Total chol change sema	正規分布		95% CI			9,458,848	9,591,909	
cycle 4								
Probability angina is	ベータ分布		±20%			9,585,818	9,459,890	
fatal								
HDL change sema cycle	正規分布		95% CI			9,473,775	9,576,369	
4		_						

項目/	確率	基本分析の値	確率 基本分析の値	ペラメータ パラメータの範囲 確率 基本分析の値 の範囲設定		ータの範囲	ICER の範囲 (円/QALY)		
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用		
Total chol change diet cycles 2, 3	正規分布		95% CI			9,568,813	9,478,248		
HDL change diet cycles 2, 3	正規分布		95% CI			9,563,775	9,483,278		
Cost non-fatal knee replacement	ガンマ分布		±20%			9,541,098	9,484,871		
Disutility T2D	ベータ分布		±20%			9,562,920	9,485,964		
Rate fatal knee colon cancer	ベータ分布		±20%			9,556,902	9,488,816		
Total cholesterol at baseline	正規分布		95% CI			9,494,063	9,555,367		
Proportion CVD TIA of stroke	ベータ分布		±20%			9,548,617	9,494,589		
Proportion Stroke TIA of stroke	ベータ分布		±20%			9,548,617	9,494,589		

項目/		パラメータ の範囲設定	パラメー	ータの範囲	ICER の範囲 (円/QALY)		
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用
Total chol change sema cycles 2, 3	正規分布		95% CI			9,497,582	9,551,933
HDL change sema cycles 2, 3	正規分布		95% CI			9,502,595	9,546,789
Cost post stroke public	ガンマ分布		±20%			9,541,075	9,506,450
Disutility stroke event	ベータ分布		±20%			9,507,760	9,540,871
Rate post menopausal breast cancer	ベータ分布		±20%			9,537,213	9,508,676
Time with osteoarthritis	正規分布					9,538,017	9,515,156
Rate fatal knee endometrial cancer	ベータ分布		±20%			9,535,549	9,511,094
Cost fatal stroke	ガンマ分布		±20%			9,531,201	9,511,434
Cost post ACS public	ガンマ分布		±20%			9,534,181	9,512,487
Disutility cancer	ベータ分布		±20%			9,513,207	9,535,393
Disutility post ACS	ベータ分布		±20%			9,515,451	9,533,139

項目/	確率	確率 基本分析の値		パラメー	ータの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用
Cost T2D microvascular complications public	ガンマ分布		±20%			9,515,756	9,533,038
Cost sleep apnoea public	ガンマ分布		±20%			9,530,758	9,517,302
Cost fatal MI	ガンマ分布		±20%			9,527,948	9,518,028
Cost non-fatal stroke	ガンマ分布		±20%			9,529,169	9,518,209
Cost fatal angina	ガンマ分布		±20%			9,526,785	9,518,770
Cost cancer follow-up	ガンマ分布		±20%			9,528,038	9,519,172
Cost T2D pharmacy public	ガンマ分布		±20%			9,520,205	9,528,168
Disutility knee replacement	ベータ分布		±20%			9,521,546	9,527,030
Cost hypertension treatment	ガンマ分布		±20%			9,522,255	9,526,424
Rate fatal knee replacement	ベータ分布		±20%			9,525,991	9,522,221

項目/	確率 基本分析の値	基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメー	ータの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上
			TKIK			限値を適用	限値を適用
Rate fatal knee breast	ベータ分布		±20%			9,525,724	9,522,602
cancer							
Cost non-fatal angina	ガンマ分布		±20%			9,525,459	9,522,670
Cost endometrial cancer	ガンマ分布		±20%			9,525,587	9,522,754
public							
Cost post stroke first	ガンマ分布		±20%			9,525,386	9,523,123
year public							
Disutility MI/angina	ベータ分布		±20%			9,523,161	9,525,413
Cost non-fatal MI	ガンマ分布		±20%			9,524,724	9,523,802
Cost TIA	ガンマ分布		±20%			9,524,530	9,523,928
Cost colon cancer public	ガンマ分布		±20%			9,524,488	9,524,066
Proportion smokers	ベータ分布		95% CI			9,524,466	9,524,080
Cost post MI first year	ガンマ分布		±20%			9,524,434	9,524,095
public							

項目/	確率	基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメー	ータの範囲	ICER の範囲	(円/QALY)
パラメータ	分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用
Cost fatal knee replacement	ガンマ分布		±20%			9,524,347	9,524,144
Cost post angina first year public	ガンマ分布		±20%			9,524,400	9,524,147
Disutility TIA	ベータ分布		±20%			9,524,192	9,524,382
Cost breast cancer public	ガンマ分布		±20%			9,524,354	9,524,210

<sup>\*3</sup> サイクル目の総脱落率。なお、モデル上では 3 サイクル目の総脱落率に連動する形で 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率を設定しているため、3 サイクル目の総脱落率が変更された時、同時に 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率も変更される。

9.8 一次元感度分析で変動させたパラメータの変動範囲および ICER に対する影響-2 型糖尿病を合併していない肥満症患者

項目/パラメータ	基本分析の値		パラメータの範囲設定	パラメーク	タの範囲	ICER の範囲 (円/QALY)		
	唯华万和	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用	
Weight reduction diet cycle 4	正規分布		95% CI			2,669,257	6,584,764	
Discount rate benefits	正規分布	2.0%	ガイドライン	0.0%	4.0%	2,546,837	4,989,054	
Drop-out sema*	ベータ分布		95% CI			3,200,000	4,650,336	
Drop-out diet*	ベータ分布		95% CI			4,645,571	3,134,668	
Cost monitoring pharmacotherapy public	ガンマ分布		±20%			3,415,778	3,915,116	
HDL change diet cycle 4	正規分布		95% CI			3,478,527	3,877,808	
Natural weight increase	ガンマ分布		±20%			3,875,577	3,500,918	
Discount rate costs	正規分布	2.0%	ガイドライン	0.0%	4.0%	3,866,508	3,549,079	
BMI at baseline	正規分布		95% CI			3,859,742	3,612,298	
Total chol change diet cycle 4	正規分布		95% CI			3,504,348	3,846,526	
Probability prediabetes reversal, diet arm	正規分布		95% CI			3,556,546	3,778,322	

項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメー	タの範囲	ICER の範囲 (円/QALY)		
項目/パリケータ	唯华万旬	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上	
						限値を適用	限値を適用	
Disutility stroke	ベータ分布		±20%			3,576,138	3,759,331	
Probability baseline	ベータ分布		95% CI			3,595,679	3,752,817	
history CVD								
Probability prediabetes	正規分布		95% CI			3,750,351	3,582,810	
reversal, sema arm								
Probability stroke is fatal	ベータ分布		±20%			3,725,881	3,599,451	
Disutility T2D	ベータ分布		±20%			3,602,194	3,730,961	
Weight reduction diet	正規分布		95% CI			3,728,757	3,640,056	
cycles 2, 3								
Weight reduction sema	正規分布		95% CI			3,603,002	3,715,882	
cycle 4								
Probability MI is fatal	ベータ分布		±20%			3,710,723	3,619,183	
Cost T2D microvascular	ガンマ分布		±20%			3,702,995	3,626,930	
complications public								

項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値		パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)		
	唯华万印	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用	
Baseline incidence post menopausal endometrial cancer	ベータ分布		±20%			3,694,361	3,631,203	
Weight reduction sema cycles 2, 3	正規分布		95% CI			3,634,953	3,678,764	
Probability angina is fatal	ベータ分布		±20%			3,694,269	3,635,447	
Baseline incidence colon cancer females	ベータ分布		±20%			3,690,187	3,636,168	
Cost fatal stroke	ガンマ分布		±20%			3,680,323	3,637,795	
Cost prediabetes public	ガンマ分布		±20%			3,671,991	3,641,576	
Cost post stroke public	ガンマ分布		±20%			3,687,246	3,642,285	
Long-term cancer mortality	ベータ分布		±20%			3,686,969	3,648,818	

(香口 ノパニュート	<b>攻变八左</b>	基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメー	パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)	
項目/パラメータ	確率分布	(再掲)	根拠	下限値	L 179 /=	パラメータの下	パラメータの上	
			低拠	即別行	上限値	限値を適用	限値を適用	
Cost T2D pharmacy	ガンマ分布		±20%			3,683,413	3,648,367	
public								
Baseline incidence colon	ベータ分布		±20%			3,680,336	3,648,019	
cancer males								
Cost post ACS public	ガンマ分布		±20%			3,678,243	3,650,186	
Cost fatal MI	ガンマ分布		±20%			3,673,325	3,651,981	
Cost non-fatal stroke	ガンマ分布		±20%			3,675,951	3,652,371	
Proportion CVD TIA of	ベータ分布		±20%			3,675,363	3,653,425	
stroke								
Proportion Stroke TIA of	ベータ分布		±20%			3,675,363	3,653,425	
stroke								
HDL at baseline	正規分布		95% CI			3,677,446	3,653,478	
Cost fatal angina	ガンマ分布		±20%			3,670,821	3,653,578	
Disutility stroke event	ベータ分布		±20%			3,655,612	3,675,335	
Cost sleep apnoea public	ガンマ分布		±20%			3,673,891	3,656,333	

<b>香口 ノポニオ カ</b>	<b>萨索八左</b>	基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)		
項目/パラメータ	確率分布	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上	
			113.132	印以但	工权但	限値を適用	限値を適用	
Maximum age weight	ガンマ分布		±20%			3,656,414	3,669,188	
increase								
Cost non-fatal knee	ガンマ分布		±20%			3,662,087	3,673,323	
replacement								
Rate fatal knee colon	ベータ分布		±20%			3,672,475	3,657,798	
cancer								
Proportion females	ベータ分布		95% CI			3,669,627	3,658,805	
Total chol change sema	正規分布		95% CI			3,660,427	3,670,554	
cycle 4								
Cost post stroke first	ガンマ分布		±20%			3,669,687	3,660,958	
year public								
Disutility post ACS	ベータ分布		±20%			3,660,994	3,669,911	
HDL change sema cycle	正規分布		95% CI			3,661,660	3,669,339	
4								
Cost cancer follow-up	ガンマ分布		±20%			3,668,312	3,661,665	

項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値	パラメータ の範囲設定	パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)		
	唯平刀加	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下 限値を適用	パラメータの上 限値を適用	
Rate fatal knee endometrial cancer	ベータ分布		±20%			3,668,612	3,661,738	
Cost non-fatal angina	ガンマ分布		±20%			3,667,968	3,661,969	
Disutility cancer	ベータ分布		±20%			3,662,224	3,668,675	
Rate post menopausal breast cancer	ベータ分布		±20%			3,667,936	3,662,439	
Total chol change diet cycles 2, 3	正規分布		95% CI			3,668,223	3,662,595	
Cost hypertension treatment	ガンマ分布		±20%			3,663,232	3,667,777	
HDL change diet cycles 2, 3	正規分布		95% CI			3,667,634	3,663,186	
Total chol change sema cycles 2, 3	正規分布		95% CI			3,663,734	3,667,195	

項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値		パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)		
項目/ハフハータ	唯一方句	(再掲)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上	
			112.12	下权但	工权但	限値を適用	限値を適用	
Cost endometrial cancer	ガンマ分布		±20%			3,666,907	3,663,726	
public								
Cost non-fatal MI	ガンマ分布		±20%			3,666,387	3,664,403	
HDL change sema cycles	正規分布		95% CI			3,664,439	3,666,482	
2, 3								
Cost TIA	ガンマ分布		±20%			3,665,970	3,664,675	
Time with osteoarthritis	正規分布					3,664,705	3,665,942	
Disutility MI/angina	ベータ分布		±20%			3,664,776	3,666,118	
Cost post MI first year	ガンマ分布		±20%			3,665,848	3,664,926	
public								
Cost post angina first	ガンマ分布		±20%			3,665,754	3,665,068	
year public								
Proportion smokers	ベータ分布		95% CI			3,665,692	3,665,181	
Rate fatal knee	ベータ分布		±20%			3,665,236	3,665,703	
replacement								

項目/パラメータ	確率分布	基本分析の値	パラメータ の範囲設定		パラメータの範囲		ICER の範囲 (円/QALY)		
横口/ハンゲータ	北田午7月1月	(再揭)	根拠	下限値	上限値	パラメータの下	パラメータの上		
			化灰	限値を通	限値を適用	限値を適用			
Rate fatal knee breast	ベータ分布		±20%			3,665,662	3,665,195		
cancer									
Disutility knee	ベータ分布		±20%			3,665,595	3,665,299		
replacement									
Cost colon cancer public	ガンマ分布		±20%			3,665,566	3,665,316		
Total cholesterol at	正規分布		95% CI			3,665,533	3,665,370		
baseline									
Disutility TIA	ベータ分布		±20%			3,665,390	3,665,503		
Cost breast cancer	ガンマ分布		±20%			3,665,491	3,665,397		
public									
Cost fatal knee	ガンマ分布		±20%			3,665,435	3,665,475		
replacement									

<sup>\*3</sup> サイクル目の総脱落率。なお、モデル上では 3 サイクル目の総脱落率に連動する形で 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率を設定しているため、3 サイクル目の総脱落率が変更された時、同時に 2 サイクル目と 4 サイクル目の総脱落率も変更される。