

(表紙)

**【ゼップバウンド®皮下注（チルゼパチド）】に関する
費用対効果評価【第 1.2 版】**

【日本イーライリリー株式会社】

【提出日】 2026 年 4 月 30 日（第 1.2 版の提出日）

【提出日】 2026 年 4 月 17 日（第 1.1 版の提出日）

【提出日】 2025 年 12 月 5 日（第 1.0 版の提出日）

【目次】

0. 要旨	10
1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質	16
1.1 名称	16
1.2 保険償還価格	16
1.3 治療効果のメカニズム	16
1.4 対象疾患	17
1.5 使用方法等	18
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づけ	21
1.7 主な有害事象	24
1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	25
2. 費用効果分析における分析条件の設定	31
2.1 分析対象集団	31
2.2 比較対照技術	31
2.3 分析の立場と費用の範囲	32
2.4 効果指標	32
2.5 分析期間	32
2.6 割引率	32
2.7 分析条件の設定の要約	32
3. 追加的有用性	35
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	35
3.2 システマティックレビューの結果	37
3.2.1 データベース	37
3.2.1.1 論文データベース	37
3.2.1.2 その他の検索	37
3.2.2 システマティックレビューの実施	39
3.2.3 システマティックレビューの結果	40
3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要	63
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]	70
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]	70
3.6 既存データの再解析 [該当する場合のみ]	70
3.7 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	70

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]	70
3.9	追加的有用性の有無に関する評価	81
4.	分析方法の詳細	83
4.1	分析方法	83
4.1.1	想定する当該疾患の治療プロセス	83
4.1.2	費用対効果の算出方法	83
4.1.3	モデルで使用した仮定	86
4.1.4	モデルで使用した健康状態の定義	92
4.2	分析で使用するパラメータ	92
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	96
4.2.3	費用のパラメータの詳細	117
5.	分析結果	128
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	128
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	128
5.1.2	感度分析	129
5.1.3	分析の妥当性の検討	142
5.1.4	分析結果の解釈	144
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	145
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	145
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]	145
5.3	その他の分析 [該当する場合のみ]	145
6.	再分析用のデータ	145
7.	実施体制	146
8.	参考文献	147

図一覧

図 1 肥満症治療指針	23
図 2 PRISMA Diagram	41
図 3 モデルの構造	86
図 4 SURMOUNT-4 試験における、チルゼパチド中止前及び中止後のベースラインからの体重変化	105
図 5 費用最小化分析の決定論的感度分析 (トルネードダイアグラム)	130
図 6 費用効果平面上の散布図	139
図 7 費用効果受容曲線 (Cost-effectiveness acceptability curve: CEAC).....	139

表一覧

表 1 使用方法等	18
表 2 システマティックレビュー (Systematic literature review, SLR) のクリニカルクエスチョン	35
表 3 同定した臨床研究(論文)の一覧表	42
表 4 追加的有用性の評価に用いた主な臨床研究(論文)の詳細表: SURMOUNT-1 試験 ,	50
表 5 追加的有用性の評価に用いた主な臨床研究(論文)の詳細表: SURMOUNT-2 試験,	53
表 6 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 1 試験,	56
表 7 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 2 試験,	58
表 8 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 5 試験,	60
表 9 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 8 試験	62
表 10 薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験: SURMOUNT-1 試験 (再掲)	63
表 11 薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験: SURMOUNT-2 試験 (再掲)	65
表 12 薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験: SURMOUNT-J 試験,	68
表 13 2 型糖尿病を合併していない肥満又は過体重の患者における間接比較結果 (efficacy estimand)	73
表 14 2 型糖尿病を合併していない肥満又は過体重の患者における安全性の間接比較結果	75
表 15 2 型糖尿病を合併している肥満又は過体重の患者における間接比較の結果 (efficacy estimand)	79
表 16 2 型糖尿病を合併している肥満又は過体重の患者における安全性の間接比較の結果	80
表 17 モデルの概要	84
表 18 構造上の仮定	86
表 19 インプット情報に対する仮定	89
表 20 患者背景	92
表 21 2 型糖尿病集団の患者背景	94
表 22 シナリオで提示した肥満症治療薬の薬価	96
表 23 各エンドポイントのベースラインからの変化量もしくは変化率 (全集団、efficacy estimand、 SURMOUNT-1 試験と STEP-1 試験の MAIC 比較)	98
表 24 各エンドポイントのベースラインからの変化 (全集団、treatment regimen estimand、 SURMOUNT-1 試験と STEP-1 試験の MAIC 比較)	99
表 25 各エンドポイントのベースラインからの変化量もしくは変化率 (全集団、efficacy estimand、 SURMOUNT-2 試験と STEP-2 試験の Bucher 法による比較)	100

表 26 OSA カテゴリー別の初期患者分布及び無呼吸低呼吸指数の設定	101
表 27 BMI 変化量に基づく AHI 変化量の算出式係数	102
表 28 1 サイクルあたりの総合的な肥満症治療中止率	103
表 29 効果減衰期間 (waning period) 後の 1 年間当たりの BMI 増加の想定値 (基本分析)	106
表 30 効果減衰期間 (waning period) 後の 1 年間当たりの BMI 増加の想定値 (シナリオ分析)	106
表 31 効果減弱期間 (waning period) 後の 1 年間当たりの体重増加の想定値 (シナリオ分析)	106
表 32 死亡率	107
表 33 脳卒中を発症した患者に対する相対リスク	108
表 34 心筋梗塞及び脳卒中イベントにおける致死率 (Case fatality).....	109
表 35 リスク方程式	111
表 36 日本人集団に対してのリスク調整係数	113
表 37 重度又は重大な消化器系有害事象の年間発生率	113
表 38 日本の観察研究に基づく効用値	114
表 39 非急性期イベントによる効用値の損失	115
表 40 単回イベントに適用される効用値の低下	116
表 41 2 型糖尿病関連合併症に適用される効用値の低下	117
表 42 治療レジメン	118
表 43 薬剤費用	118
表 44 医療資源に関連する費用	119
表 45 年間の治療費用	119
表 46 急性期イベントに関連した費用 (1 回あたりの費用)	121
表 47 非急性期の臨床イベントにかかる年間費用	121
表 48 2 型糖尿病の治療に関連するベースライン費用	124
表 49 2 型糖尿病に関連する合併症に対する費用	126
表 50 分析結果の要約	128
表 51 タイプ別の費用	128
表 52 非急性期イベント別の費用	129
表 53 急性期イベント別の費用	129
表 54 ICER トルネードダイアグラム結果の概要	131
表 55 感度分析に使用したパラメータの分布	132

表 56 シナリオ分析の概要	140
表 57 シナリオ分析の結果	141

略語一覧

略語	正式表記
AE	Adverse Event
AHI	Apnea-Hypopnea Index
ANCOVA	Analysis of Covariance
BMI	Body Mass Index
C2H	Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEA	Cost-Effectiveness Analysis
CEAC	Cost-Effectiveness Acceptability Curve
CEM	Cost-Effectiveness Model
CI	Confidence Interval
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DAE	Discontinuation due to Adverse Events
DET	Data Extraction Table
DPP4i	Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
ERG	Evidence Review Group
FDA	Food and Drug Administration
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de santé
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HSE	Health Survey for England
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICER	The Institute for Clinical & Economic Review
IPS	Individual Patient Simulation
IQWiG	The Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
MAFLD	Metabolic-Associated Fatty Liver Disease
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
mITT	Modified Intention-to-Treat

MMRM	Mixed-effects Models for Repeated Measures
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
OR	Odd Ratio
OSA	Obstructive Sleep Apnea
PAP	Positive Airway Pressure
PBAC	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	Positron Emission Tomography
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RTA	Road-Traffic Accidents
SAE	Serious Adverse Event
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SF-36	Short Form 36
SLR	Systematic Literature Review
SMC	The Scottish Medicines Consortium
SMR	Standardized Mortality Ratio
SU	Sulfonylureas
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TTO	Time trade-off
UK	United Kingdom
VBA	Visual Basic for Applications
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
WTP	Willingness To Pay

0. 要旨

評価対象技術名 [1.1 節]	ゼップバウンド®皮下注
諸外国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	・イギリス (NICE): 推奨 (BMI35kg/m² 以上の成人患者で少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患を持つ、ただしアジア人等にはより低い BMI 閾値を使用する) ・イギリス (SMC): 推奨(BMI30kg/m² 以上の成人患者、もしくは BMI27kg/m² 以上 30kg/m² 未満の過体重の成人患者で少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患、例えば高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA: obstructive sleep apnoea)、心血管障害、2 型糖尿病等) ・フランス (HAS): 推奨(BMI35kg/m² 以上の成人患者で、6 か月間の食事療法で体重減少が 5%未満だった場合) ・米国(ICER): 推奨(BMI 30kg/m² 以上の肥満、又は BMI 27kg/m² 以上の過体重で 1 つ以上の肥満関連併存疾患を有する成人)
分析対象集団 [2.1 節]	肥満症*患者 *高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMI が 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 **肥満に関連する健康障害: 1)耐糖能障害 (2 型糖尿病・耐糖能異常等) 2)脂質異常症 3)高血圧 4)高尿酸血症・痛風 5)冠動脈疾患 6)脳梗塞・一過性脳虚血発作 7)非アルコール性脂肪性肝疾患 8)月経異常・女性不妊 9)OSA・肥満低換気症候群 10)運動器疾患 (変形性関節症: 膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症) 11)肥満関連腎臓病
比較対照技術名 [2.2 節]	セマグルチド (ウゴービ®) + 食事療法・運動療法
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場 : 公的医療の立場 費用の範囲 : 公的医療費

効果指標 [2.4 節]	QALY
分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用、効果ともに年率 2%
システマティックレビューの リサーチ 質問 [3.1/3.3 節]	Population ● Adults ≥ 18 years of age with obesity or overweight and at least one weight related comorbidity ● Anticipated subgroups of interest: ○ BMI ≥ 30 kg/m²+ at least one weight related comorbidity ○ BMI ≥ 35 kg/m² + prediabetes + high ASCVD risk ● BMI ≥ 30 kg/m² with or without comorbidities ● BMI ≥ 35 kg/m² with or without comorbidities ● BMI ≥ 40 kg/m² with or without comorbidities ● Pre-diabetes ● Asian population defined as overweight or obese by study authors, either included as an Asian only study, or as a subgroup with separate outcomes Interventions ● Tirzepatide (5 mg, 10 mg, 15 mg QW) ● Liraglutide (3 mg QD) ● Semaglutide (2.4 mg QW, 50 mg QD) ● Mazindol Comparators ● Any intervention listed above ● Diet and exercise ● Placebo Outcome ● Percent change from baseline in body weight ● Absolute change from baseline in body weight (kg) ● Percent change from baseline in BMI

- Absolute change from baseline in BMI
- Percentage of participants who achieve $\geq 5\%$ body weight reduction
- Percentage of participants who achieve $\geq 10\%$ body weight reduction
- Percentage of participants who achieve $\geq 15\%$ body weight reduction
- Percentage of participants who achieve $\geq 20\%$ body weight reduction
- Mean change from baseline in waist circumference (cm)
- Mean change from baseline in SF-36v2 acute form Physical Functioning domain score
- Mean change from baseline in SBP (mmHg)
- Mean change from baseline in DBP (mmHg)
- Change from baseline in TG
- Change from baseline in HDL
- Change from baseline in LDL
- Change from baseline in total cholesterol
- Change from baseline in HbA1C
- Change from baseline in FPG
- Percentage of participants who achieve pre-diabetes reversal
- Percentage of participants who progress to T2DM
- Severe or serious GI AEs
- Total GI AEs, including specific AEs such as nausea
- Discontinuations due to any reason, lack of efficacy or AEs

Study duration

- ≥ 12 weeks

Study type

- RCTs

Publication

- Peer-reviewed primary research

	Other ● Abstract or full-text published in English ● Conference abstracts published in or since 2021
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	データベースを用いた検索は、下記のスケジュールで実施した。 ● SLR1 は 2023 年 11 月 10 日 ● SLR2 (第 1 回目更新) は 2024 年 9 月 12 日 ● SLR3 (第 2 回目更新) は 2025 年 6 月 30 日 タイトルと抄録によるスクリーニング、全文レビューによるスクリーニングの結果、合計 414 件 (62 試験) の文献が特定された。
間接比較の結果 [3.8 節]	ゼップバウンドでは、2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者は、それぞれ別の臨床試験に組み入れられている。確定した分析枠組みに従い、費用対効果モデルでは両集団を含む単一集団として設定しているが、追加的有用性を検討する際には、2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者それぞれについて、該当する臨床試験を用いた間接比較を行った。 ● 2 型糖尿病を合併していない肥満症に対する間接比較 肥満又は過体重の患者における体重管理に関する間接比較において、Bucher 法を用いたチルゼパチド試験 (SURMOUNT-1) とセマグルチド試験 (STEP 1、STEP 5、STEP 8) を比較した結果、セマグルチドと比べてチルゼパチド 10mg 及び 15mg は主要な有効性評価項目で顕著な改善を示し、5mg はセマグルチドと同等の有効性を示した。安全性については、チルゼパチドはセマグルチドと同等の安全性プロファイルを示した。 さらに、主要試験であるセマグルチドの STEP 1 とチルゼパチドの SURMOUNT-1 を、Bucher 法及び背景因子を調整した MAIC 法で比較した結果、チルゼパチド 10mg 及び 15mg は主要な有効性評価項目で顕著な改善を示し、5mg はセマグルチドと同等の有効性を示した。安全性及び生活の質 (QOL) においても、チルゼパチドはセマグルチドと同等のプロファイルを示した。 ● 2 型糖尿病を合併している肥満症に対する間接比較 2 型糖尿病を合併している患者における肥満又は過体重の治療に関する間接比較において、Bucher 法を用いて STEP 2 試験と SURMOUNT-2 試験を比較した結果、セマグルチドと比べてチルゼパチド 15mg が最大の改善を示し、10mg 及び 15mg は主要

	な有効性評価項目で改善を示した。さらに、チルゼパチドの安全性及び QOL プロファイルは、セマグルチドと同等かそれ以上であることが確認された。
追加的有用性の有無 [3.9 節]	■ 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()
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.2 項、4.2 節等]	肥満症の患者に対するチルゼパチドと食事・運動療法の費用対効果を評価するために、患者レベルのシミュレーションモデル (Individual Patient Simulation: IPS) を構築した。本費用対効果モデルは、肥満治療領域における既存の費用対効果モデル (Cost-Effectiveness Models: CEMs) 及び先行するグローバルモデルに基づき、日本人集団の臨床的特徴及び医療環境を反映するように設計されている。 IPS モデルは、各患者の個別履歴を追跡可能であり、肥満治療において長期的な健康アウトカムや治療中止の影響を動的に捉えることができる。本費用対効果モデルでは、仮想的な患者集団 (例: 1,000 人) を設定し、年齢、性別、BMI 等のベースライン特性を分布から抽出したうえで、各患者の体重変化、治療中止、合併症発生、死亡等のイベントをシミュレーションした。これにより、個々の患者の経過を時間の経過とともに追跡し、集団全体としての平均的な費用及び効果を算出している。
結果の概要 [5.1 節]	評価対象集団においてチルゼパチドは健康アウトカムを改善し、かつコストを削減したため、ドミナントと判断された(増分 QALY: +0.160、増分コスト: -¥18,715)。一次元感度分析及び確率的感度分析の結果等を考慮しても、同様の傾向を示した。
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	■ 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 (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

販売名	一般名
- ゼップバウンド®皮下注 2.5mg アテオス - ゼップバウンド®皮下注 5mg アテオス - ゼップバウンド®皮下注 7.5mg アテオス - ゼップバウンド®皮下注 10mg アテオス - ゼップバウンド®皮下注 12.5mg アテオス - ゼップバウンド®皮下注 15mg アテオス	チルゼパチド

1.2 保険償還価格¹

- 算定方式：原価計算方式（組成及び投与形態が同一で効能及び効果が異なる既収載品がある新薬の薬価算定の特例）
- 比較薬：-
- 加算率：-
- 保険償還価格：下記の表の通り。

販売名	規格	保険償還価格
ゼップバウンド®皮下注 2.5mg アテオス	2.5mg 0.5mL 1 キット	3,067 円
ゼップバウンド®皮下注 5mg アテオス	5mg 0.5mL 1 キット	5,797 円
ゼップバウンド®皮下注 7.5mg アテオス	7.5mg 0.5mL 1 キット	7,721 円
ゼップバウンド®皮下注 10mg アテオス	10mg 0.5mL 1 キット	8,999 円
ゼップバウンド®皮下注 12.5mg アテオス	12.5mg 0.5mL 1 キット	10,180 円
ゼップバウンド®皮下注 15mg アテオス	15mg 0.5mL 1 キット	11,242 円

1.3 治療効果のメカニズム²

ゼップバウンド®皮下注（以下、本剤）は、持続性のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide: GIP）及びグルカゴン様ペプチド-1（Glucagon-Like Peptide-1: GLP-1）受容体作動薬であり、アルブミンに結合し半減期を延長する C20 脂肪酸を含むアミノ酸配列を有する。内因性 GIP 及び GLP-1 の標的である GIP 及び GLP-1 受容体の両方に選択的に結合し、両受容体を活性化する。中枢神経系において GIP 受容体及び GLP-1 受容体に作用することにより食欲を調節し、また、脂肪細胞の GIP 受容体に作用することにより脂質等の代謝を亢進させることで、体重減少作用を示すと考えられる。

1.4 対象疾患³

本剤の保険適用となる疾患は以下の通りである。

- 肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、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。

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

なお、本剤と同成分（チルゼパチド）で「2型糖尿病」を適応症として既に上市しているマンジャロ[®]皮下注は、別途2023年3月8日に費用対効果評価の品目指定を受け、既に費用対効果評価が終了している。⁴

肥満は世界的に急増している課題であり、肥満に起因する疾患の罹患率及び死亡率の増加に関連している。⁵ World Health Organization (WHO) は BMI が 25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満を過体重、BMI が 30kg/m^2 以上を肥満と定義している。^{6,7}全世界の5歳以上で過体重又は肥満の人口は、2020年時点で約26億人（世界人口の38%）と推計され、2035年には40億人（世界人口の51%）に達すると予想されている。⁸ BMIが増加すると、心血管イベント、糖尿病、筋骨格系障害、及び一部の癌のリスクが上昇するため、WHOも「Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world」を促進している。⁶ 近年では、肥満又は過体重がCoronavirus Disease 2019 (COVID-19)の重症化要因としても注目された。また、肥満又は過体重人口の増加に伴い、経済にも影響があることが判明した。肥満又は過体重に起因する健康障害の治療費と経済活動への影響（欠勤、効率性の低下、早期退職又は死亡）を合算すると、2020年には世界経済に274兆円の影響があったとされた。2035年には、その影響が560兆円を超えると予測されている。⁸

日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインでは、BMIが 25kg/m^2 以上を肥満、BMIが 35kg/m^2 以上を高度肥満と定義し、以下のとおり分類している。⁹ さらに、治療の対象ではない「肥満」という身体状況と、治療すべきである疾患としての「肥満症」を、以下のように明確に区別している。⁹

- 肥満：脂肪が過剰に蓄積し、BMI 25kg/m^2 以上のもの
- 肥満症：肥満に起因ないし関連する健康障害を有するか、その合併症が予測される場合で医学的に減量を必要とする病態

なお、日本人は欧米人と比較して軽度の肥満でも健康障害につながりやすいことが報告されている。^{10,11,12} 日本では、BMI が 25kg/m² 以上の「肥満」に該当する人口が 2800 万人であるとされている。^{13,14} そのうち、健康障害の合併や内臓脂肪蓄積もある「肥満症」に該当する人口は 2300 万人である。¹⁵

本剤の保険適用となる疾患に基づき、本剤を使用する患者数はピーク時（予測本剤投与患者数）で 13 万人と予測している。¹

1.5 使用方法等

本剤の使用方法是以下の通りである。

表 1 使用方法等

投与経路 ³	注射
投与方法 ³	チルゼパチドとして週 1 回 2.5mg から開始し、4 週間の間隔で 2.5mg ずつ増量し、週 1 回 10mg を皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5mg まで減量、又は 4 週間以上の間隔で 2.5mg ずつ週 1 回 15mg まで増量できる。
投与量 ³	● 開始用量：週 1 回 2.5mg ● 移行期の用量：4 週間の間隔で 2.5mg ずつ増量 ● 維持用量：週 1 回 10mg
投与頻度 ³	週 1 回
平均的な投与期間（あるいはサイクル数） ¹⁶	最大 72 週間
平均投与量	上述の通り

なお、本剤の使用に関しては最適使用推進ガイドラインが作成されており、その中で投与対象となる患者や施設について以下の要件が定められている。¹⁶

【施設】

本剤が適応となる患者の選択、投与継続 中止及び再投与の判断は、適切に行われることが求められる。治療対象となる肥満症以外での痩身・ダイエット等を目的に本剤を投与してはならない。また、本剤の投与により重篤な副作用が発現した際にも適切な対応をすることが必要で

あるため、以下の①～③の全てを満たす施設において使用するべきである。

①施設について

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

<医師要件>

以下の基準を満たすこと。

- 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の診療に5年以上の臨床経験を有していること。
- 又は医師免許取得後、満7年以上の臨床経験を有し、そのうち5年以上は高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症の臨床研修を行っていること。
- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病を有する肥満症の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医を有していること。
 - ・ 日本内分泌学会*
 - ・ 日本糖尿病学会*
 - ・ 日本循環器学会

なお、日本肥満学会の専門医を有していることが望ましい。

*日本内分泌学会又は日本糖尿病学会の専門医には、両学会が認定する専門医(内分泌代謝・糖尿病内科専門医)も含まれる。

②院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合

に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③副作用への対応について

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

【投与対象となる患者】

【患者選択について】

投与の可否の判断にあたっては、以下の全てを満たす肥満症患者であることを確認する。

- 最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれか 1 つ以上の診断がなされ、かつ以下のいずれかを満たす患者であること。
 - BMI が 27kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害(注 1)を有する。
 - BMI が 35 kg/m^2 以上

(注 1) 肥満に関連する健康障害

- (1) 耐糖能障害 (2 型糖尿病・耐糖能異常等) (2) 脂質異常症 (3) 高血圧 (4) 高尿酸血症・痛風 (5) 冠動脈疾患 (6) 脳梗塞 (7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (8) 月経異常・不妊 (9) OSA・肥満低換気症候群 (10) 運動器疾患 (11) 肥満関連腎臓病
- 高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドラインを参考に、適切な食事療法・運動療法に係る治療計画を作成し、本剤を投与する施設において当該計画に基づく治療を 6 か月以上実施しても、十分な効果が得られない患者であること。また、食事療法について、この間に 2 か月に 1 回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けた患者であること。なお、食事療法・運動療法に関しては、患者自身による記録を確認する等により必要な対応が実施できていることを確認し、必要な内容を管理記録等に記録すること。
- 本剤を投与する施設において合併している高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病に対して薬物療法を含む適切な治療が行われている患者であること。本剤で治療を始める前に高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれか 1 つ以上に対して適切に薬物療法が行われている患者であること。

【投与の継続・中止について】

- 高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法を継続するとともに、2か月に1回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けたことが管理記録等で確認できること。
- 日本人を対象とした臨床試験における主要な有効性の評価期間は72週間であったことから、本剤の投与は最大72週間とすること。
- 本剤の投与開始にあたって、本剤による治療計画を作成すること。作成にあたっては、本剤投与中も適切な食事療法・運動療法の継続が必要であること、及び72週間後までに本剤を中止できるよう適切な指導が必要であることに留意すること。
- 本剤投与開始後、毎月、体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、本剤を3～4か月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。
- 本剤を3～4か月間投与して減量効果が認められた場合、その後も2～3か月に1回以上、体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分となった場合には本剤の投与中止を検討すること。
- 十分な減量効果が認められた場合（臨床試験では5%以上の体重減少を達成した被験者の割合が主要評価項目の1つとされた）には、投与継続の必要性を慎重に判断し、投与開始から72週を待たずに本剤の中止と食事療法・運動療法のみによる管理を考慮すること。本剤中止後に肥満症の悪化が認められた場合は、本剤の初回投与開始時と同様に、本剤を投与する施設において適切な治療計画に基づく食事療法・運動療法（2か月に1回以上の管理栄養士による栄養指導を含む）が実施できているかを確認し、当該計画に基づく治療を原則として6か月以上実施しても必要な場合に限って本剤を投与すること。なお、本剤中止後に一定期間患者の状態を確認し、肥満に関連する健康障害の増悪が認められ、やむを得ず6か月を待たずに投与再開を検討する場合には、その必要性について十分に検討し治療計画を作成したうえで本剤の投与を再開すること。

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づけ

日本肥満学会による肥満症診療ガイドラインに記載されている肥満症治療には、食事療法、運動療法、行動療法、薬物療法、及び外科療法（減量・代謝改善手術）がある。⁹

- 食事療法、運動療法、及び行動療法

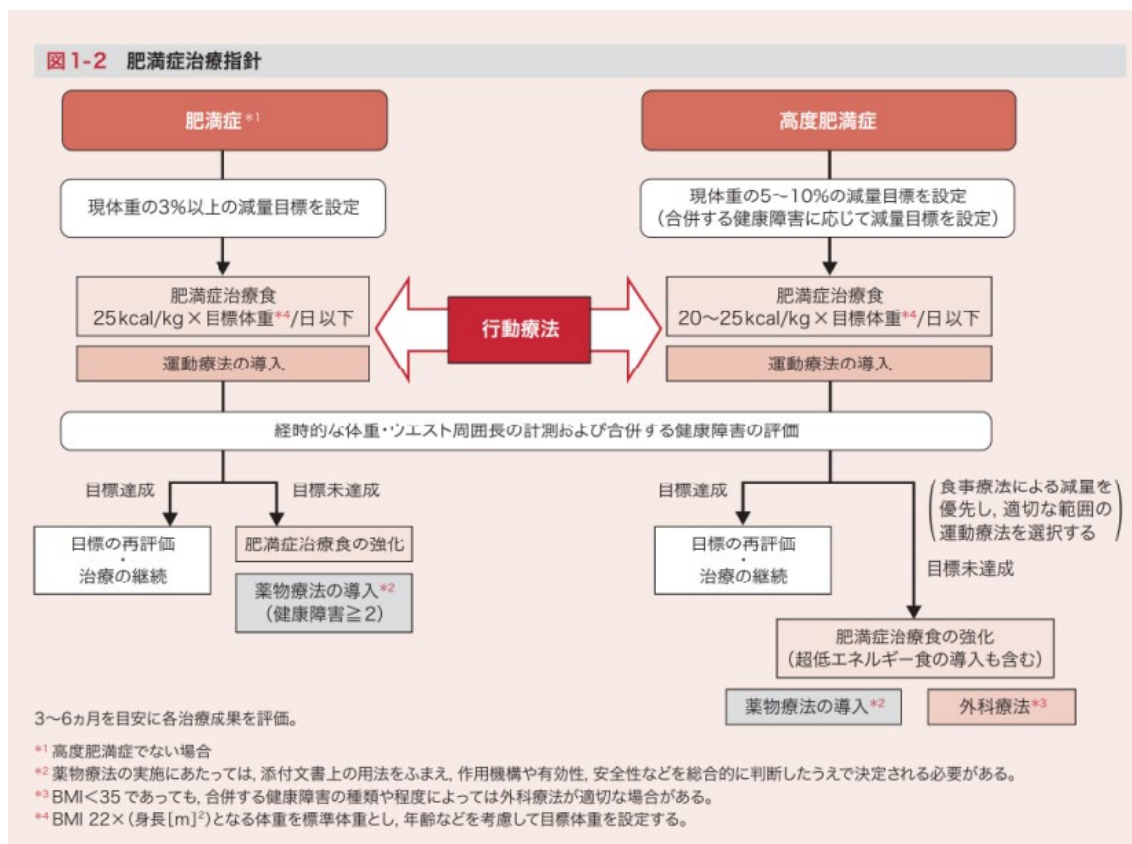
肥満症では3%以上の体重減少により、糖脂質代謝、肝機能や血圧等の健康障害の改善が期待できる。¹⁷ 肥満症と診断された患者はまず、食事・運動・行動療法からなる生活習慣の改善について3～6か月を目途に試みる。このような生活習慣改善療法で、健康障害に改善が認められた場合、この治療法を継続する。⁹

● 薬物療法

肥満症患者は一旦減量に成功し健康状態の改善がみられても、リバウンドしやすく再悪化しやすい。リバウンド等を繰り返し、減量が確実に得られる見込みがない、又は減量によって健康障害が改善する見込みがあるにも関わらず減量が達成できず、健康障害の危険のため早急な減量が必要である等、生活習慣改善療法では改善効果が見られない場合、減量を目的とした薬物療法を考慮する対象となる。更に適応基準（BMI が 25kg/m^2 以上で内臓脂肪面積が 100cm^2 以上かつ健康障害を 2 つ以上有する、又は BMI が 35kg/m^2 以上で健康障害を 1 つ以上有する）に合致する場合、薬物療法の適応となる。薬物療法を併用する場合でも、非薬物療法を継続して行う必要がある。⁹ 肥満症治療薬は、減量により内臓脂肪を減らすことで肥満症の健康障害を改善又は予防し心血管疾患等の発症を抑制することを主たる目的として用いられる。現時点で日本では、要指導一般用・医薬品及び漢方薬を除き、サノレックス（一般名：マジンドール、適応症：あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症（肥満度が +70% 以上又は BMI が 35 以上）における食事療法及び運動療法の補助、用法及び用量に「投与期間はできる限り短期間とし、3 か月を限度とする。」の記載あり）と GLP-1 受容体作動薬であるウゴービ（一般名：セマグルチド）が保険適応を受けており、同様に GLP-1 受容体作動薬である本剤が 2024 年 12 月に新たに保険適応となった。肥満症治療薬の製品数が限定的であり、先行の 2 剤は対象患者や使用方法が完全に重複するものではないため、特に使い分け等は現行の肥満症診療ガイドラインには記載されていない。

肥満症治療指針は下記の図の通りである。⁹

図 1 肥満症治療指針⁹



日本では、これまで肥満症に対する有用な治療法が少なく、肥満症の診断や治療は積極的に行われてこなかった。また、肥満症に対する認知度が 58.3%¹⁵ にとどまり、治療ができる疾患として認知されていないこと、肥満者と医療者の治療に対する認識の差異が存在すること¹⁸、及び肥満症そのものよりも肥満に伴う健康障害の治療が優先されてきたことも、治療が積極的に行われてこなかった理由であると考えられる。日本では、これまで肥満症に対する有効な治療薬が少なかったため、肥満に関連する多くの健康障害を個別に治療せざるを得ない状況が続いていた。日本で要指導医薬品、一般用医薬品及び漢方薬を除き、肥満症を効能又は効果とする薬剤は 1992 年に販売開始したサノレックスのみであるが、サノレックスが適応となる患者は限定的であり、かつ副作用の観点からその投与期間は限定されている。¹⁹ GLP-1 受容体作動薬であるウゴービも、2023 年に承認を取得し薬価収載されたが、薬物療法の選択肢は未だに少ない。適切な体重減少の達成による肥満に起因した合併症を改善させる肥満症治療薬に対するニーズは高く、新たな治療薬の確立が期待されている。

本剤の安全性プロファイルは既存の GLP-1 受容体作動薬と類似しており、日本人肥満症患者にとって、大幅かつ持続的な体重減少効果により、肥満に関連する健康障害、身体機能、及び Health-Related Quality of Life (HRQoL) を改善するための治療選択肢となり得る。² さらに

に、期待できる体重減少量が投与量で調整でき、個々の患者のニーズに合わせて治療法を柔軟に選択することができることより、今後の肥満症治療の重要な選択肢の 1 つとなりうると考える。²

1.7 主な有害事象

リスク管理計画書に示された「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」は下記の通りである。²⁰

● 重要な特定されたリスク：低血糖^{3,20}

➤ 重要な特定されたリスクとした理由

国内第 3 相試験である GPHZ 試験（糖尿病を合併している患者は除外）における低血糖*の発現割合は 5.48%-9.09%であり、重症低血糖は認められなかった。日本人被験者が参加した国際共同第 3 相試験である GPHK 試験（糖尿病を合併している患者は除外）における低血糖*の発現割合は 1.44%-1.59%であり、重症低血糖が 5mg 群 1 例に認められた。日本人被験者が参加した国際共同第 3 相試験である GPHL 試験（2 型糖尿病を合併している患者を対象）における低血糖*の発現割合は、Sulfonylureas（SU：スルホニル尿素）薬を併用していない被験者で 1.77%-2.67%、SU 薬を併用している被験者で 9.21%-11.54%であり、重症低血糖は認められなかった。本剤は、単独療法において低血糖*の発現割合は低いものの、インスリン、SU 薬又はグリニド薬との併用により低血糖*の発現リスクを増加させる可能性があること、また、適切に処置されない場合に、臨床的影響が大きいことから重要な特定されたリスクとした。

* 血糖値 54mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖と定義

➤ リスク最小化活動の内容

◇ 通常のリスク最小化活動

- 医療関係者：電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「10. 相互作用」及び「11.1 重大な副作用」の項に低血糖に関する注意を記載して注意喚起を行う。
- 患者：患者向医薬品ガイドにて、低血糖に関する注意及び低血糖が認められた場合の対応を記載し、注意喚起を行う。

◇ 追加のリスク最小化活動

- 医療関係者：医療従事者向け資材の作成及び配布（ゼップバウンド®皮下注）
- 患者：患者向け資材の作成及び配布（ゼップバウンド®皮下注）

● 重要な特定されたリスク：胃腸障害^{3,20}

➤ 重要な特定されたリスクとした理由

国内第 3 相試験である GPHZ 試験において、胃腸関連有害事象は本剤投与により最も多く認め

られる有害事象であった。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、胃腸関連有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は 4.1%-6.5%であった。チルゼパチド投与群の 35.62%-45.45%が治験薬の投与開始後のいずれかの時点で悪心、嘔吐、下痢、又は便秘を発現した。悪心、嘔吐、下痢、及び便秘の発現割合は本剤の用量漸増期間に最も高く、維持用量期間に低下した。2 型糖尿病及び肥満症の第 3 相試験で用いられた用量漸増法は、チルゼパチドの初回投与量 2.5mg を 4 週間投与し、その後は 4 週ごとに 2.5mg 増量する方法である。この用量漸増法を用い、緩やかに用量を漸増することで海外第 2 相試験の GPGB 試験と比較して胃腸関連有害事象に対する忍容性が改善された。投与開始初期の用量漸増により、胃腸障害のリスク回避・軽減を行う必要があることから、重要な特定されたリスクとした。

➤ リスク最小化活動の内容

◇ 通常のリスク最小化活動

- 医療関係者：電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に胃腸障害が発現した場合の用量調整等に関して記載し、注意喚起を行う。

◇ 追加のリスク最小化活動

- 医療関係者：医療従事者向け資材の作成及び提供（ゼップバウンド®皮下注）
- 患者：患者向け資材の作成及び提供（ゼップバウンド®皮下注）

1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

諸外国の医療技術評価機関における評価結果は以下の通りである。

【主要国における評価の一覧表】

・ 医薬品

国名	機関名	評価結果（記載例）	リスト価格 （現地通貨建）
イギリス	NICE (TA)	・ 推奨 (BMI35kg/m² 以上の成人患者で少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患を持つ、ただしアジア人等にはより低い BMI 閾値を使用する) ・ 評価ステータス：最終ガイ	2.5mg, 4-dose pen: £133.00 5.0mg, 4-dose pen: £180.00 7.5mg, 4-dose pen: £255.00 10.0mg, 4-dose pen: £255.00 12.5mg, 4-dose pen: £330.00 15.0mg, 4-dose pen: £330.00

		ダンス	
	SMC	・ 推奨 (BMI30kg/m ² 以上の成人患者、もしくは BMI27kg/m ² 以上 30kg/m ² 未満の過体重の成人患者で少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患、例えば高血圧、脂質異常症、OSA、心血管障害、2 型糖尿病等)	
フランス	HAS	・ 推奨 (BMI35kg/m ² 以上の成人患者で、6 か月間の食事療法で体重減少が 5% 未満だった場合) ・ SMR: Important ・ ASMR: V	保険償還が未開始又は条件付き評価段階にあるため、本資料作成時点で公式価格は未公開
ドイツ	IQWiG (早期有用性評価)	企業分析をまだ提出していない。	2.5mg プレフィルド 1 回分: 206.02 € 5.0mg プレフィルド 1 回分: 276.83 € 5.0mg プレフィルド 3 回分: 807.84 € 7.5mg プレフィルド 1 回分: 383.03 € 10.0mg プレフィルド 1 回分: 383.03 € 10.0mg プレフィルド 3 回分: 1126.44 € 12.5mg プレフィルド 1 回分: 489.23 € 15.0mg プレフィルド 1 回分: 489.23 € 15.0mg プレフィルド 3 回分: 1445.04 €

カナダ	CADTH	企業分析をまだ提出していない。	
オーストラリア	PBAC	企業分析をまだ提出していない。	
米国	ICER	企業分析は提出していない。	2.5mg: \$263.06 5.0mg: \$263.08 7.5mg: \$263.06 10.0mg: \$263.03 12.5mg: \$263.09 15.0mg: \$263.01

【各国における費用対効果評価の詳細】

1. 評価の有無の一覧

(医薬品)

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	☐ なし
カナダ	CADTH	☐ なし
オーストラリア	PBAC	☐ なし
米国	ICER	☒ あり (ICER 独自評価・企業提出はしていない)

2. 評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL 等	https://www.nice.org.uk/guidance/ta1026/resources/tirzepatide-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-2973528337587397
評価対象技術	チルゼパチド
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	BMI35kg/m ² 以上の成人患者で少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患を持つ場合。ただしアジア人等にはより低

	い BMI 閾値を使用する。
評価対象疾患	肥満又は過体重の患者
使用方法 (※)	● 推奨用量漸増スケジュール 初回推奨用量は、週 1 回皮下投与で 2.5mg を 4 週間投与する。少なくとも 4 週間後に 2.5mg ずつ増量し、推奨維持用量に達するまで継続する。維持用量を選択する際は、治療効果及び忍容性を考慮する。 ● 推奨維持用量及び最大用量 体重減少及び長期維持: 週 1 回皮下投与で 5mg、10mg、又は 15mg 最大推奨用量: 週 1 回皮下投与で 15mg まで投与できる。
比較対照	GLP1-RA、食事運動療法
主要な増分費用効果比の値	少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患を持つ BMI35kg/m² 以上の成人患者に対して EAG ベースケース: £21,372/QALY 肥満管理サービス費用を除外した場合: £17,171～£19,904/QALY

国名	イギリス
機関名	SMC
評価結果の URL 等	https://scottishmedicines.org.uk/media/9388/tirzepatide-mounjaro-final-may-2024-amended-050624-140825-for-website.pdf
評価対象技術	チルゼパチド
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	BMI30kg/m ² 以上の成人患者、もしくは BMI27kg/m ² 以上 30kg/m ² 未満の過体重の成人患者で少なくとも 1 つ以上の肥満関連の合併症又は併存疾患、例えば高血圧、脂質異常症、OSA、心血管障害、2 型糖尿病等を持つ場合。
評価対象疾患	肥満症患者
使用方法 (※)	● 推奨用量漸増スケジュール 初回推奨用量は、週 1 回皮下投与で 2.5mg を 4 週間投与する。少なくとも 4 週間後に 2.5mg ずつ増量し、推奨維持用量に達するまで継続する。維持用量を選択する際は、治療効果及び忍容性を考慮する。

	性を考慮する。 ● 推奨維持用量及び最大用量 体重減少及び長期維持:週 1 回皮下投与で 5mg、10mg、又は 15mg 最大推奨用量:週 1 回皮下投与で 15mg まで投与できる。
比較対照	GLP1-RA、食事運動療法
主要な増分費用効果比の値	£9,200~13,000/QALY の範囲で、SMC の閾値 (£20,000 ポンド/QALY)を十分下回る。

国名	フランス
機関名	HAS
評価結果の URL 等	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538381/fr/mounjaro-tirzepatide-obesite
評価対象技術	チルゼパチド
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	BMI35kg/m ² 以上の成人患者で 1 度でも食事療法に失敗した既往がある、6 か月以内の体重減少が 5%未満である。
評価対象疾患	肥満又は過体重の患者
使用方法 (※)	● 推奨用量漸増スケジュール 初回推奨用量は、週 1 回皮下投与で 2.5mg を 4 週間投与する。少なくとも 4 週間後に 2.5mg ずつ増量し、推奨維持用量に達するまで継続する。維持用量を選択する際は、治療効果及び忍容性を考慮する。 ● 推奨維持用量及び最大用量 体重減少及び長期維持:週 1 回皮下投与で 5mg、10mg、又は 15mg 最大推奨用量:週 1 回皮下投与で 15mg まで投与できる。
比較対照	GLP1-RA、食事運動療法
主要な増分費用効果比の値	N/A

国名	米国
機関名	ICER
評価結果の URL 等	https://icer.org/wp-

	content/uploads/2025/10/ICER_Obesity_Evidence-Report_For-Publication_102925.pdf
評価対象技術	チルゼパチド
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	BMI 30kg/m ² 以上の肥満、又は BMI 27kg/m ² 以上の過体重で1つ以上の肥満関連併存疾患を有する成人
評価対象疾患	肥満症患者
使用方法（※）	● 推奨用量漸増スケジュール 初回推奨用量は、週1回皮下投与で2.5mgを4週間投与する。少なくとも4週間後に2.5mgずつ増量し、推奨維持用量に達するまで継続する。維持用量を選択する際は、治療効果及び忍容性を考慮する。 ● 推奨維持用量及び最大用量 体重減少及び長期維持：週1回皮下投与で5mg、10mg、又は15mg 最大推奨用量：週1回皮下投与で15mgまで投与できる。
比較対照	食事運動療法
主要な増分費用効果比の値	\$57,779/QALY

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

2025 年 6 月 27 日に開催された費用対効果評価専門組織において決定された下記の「肥満症患者」を分析対象とする。

- 肥満症*患者

*高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

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

・BMI が 35kg/m^2 以上

**肥満に関連する健康障害:

- 1) 耐糖能障害 (2 型糖尿病・耐糖能異常等)
- 2) 脂質異常症
- 3) 高血圧
- 4) 高尿酸血症・痛風
- 5) 冠動脈疾患
- 6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作
- 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患
- 8) 月経異常・女性不妊
- 9) OSA・肥満低換気症候群
- 10) 運動器疾患(変形性関節症:膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症)
- 11) 肥満関連腎臓病

2.2 比較対照技術

2025 年 6 月 27 日に開催された費用対効果評価専門組織において決定された比較対照技術と選定理由については下記の通りである。

- 比較対照技術: セマグルチド (ウゴービ) + 食事療法・運動療法
- 選定理由: ウゴービはゼップバウンドと同じ適応を有する薬剤であり、同様の治療上の位置づけとなると考えられるため、比較対照技術にはウゴービを含めることが適切である。肥満症治療ガイドライン 2024 によると、食事療法・運動療法をはじめとした生活習慣の指導は必須であるとされており、ゼップバウンド及びウゴービのそれぞれの添付文書においては、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。したがって、比較対照技術は「セマグルチド (ウゴービ) + 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 2024 年度版（以下 HTA ガイドライン）²¹ に基づき、基本分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費とした。

2.4 効果指標

HTA ガイドライン²¹ に基づき、効果指標は QALY (Quality Adjusted Life Year) とした。

2.5 分析期間

HTA ガイドライン²¹ に基づき、対象集団の治療に関する費用と効果を分析するのに十分な期間を確保するため、分析期間を生涯とした。

2.6 割引率

HTA ガイドライン²¹ に基づき、割引率は費用、効果ともに年率 2%とした。

2.7 分析条件の設定の要約

分析条件の設定を下記にまとめた。

分析対象集団	肥満症*患者 *高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMI が 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 **肥満に関連する健康障害： 1) 耐糖能障害（2 型糖尿病・耐糖能異常等） 2) 脂質異常症 3) 高血圧 4) 高尿酸血症・痛風 5) 冠動脈疾患 6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 8) 月経異常・女性不妊
--------	---

	9) OSA・肥満低換気症候群 10) 運動器疾患(変形性関節症:膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症) 11) 肥満関連腎臓病
比較対照技術	セマグルチド(ウゴービ) + 食事療法・運動療法
比較対照技術を選定した理由	ウゴービはゼップバウンドと同じ適応を有する薬剤であり、同様の治療上の位置づけとなると考えられるため、比較対照技術にはウゴービを含めることが適切である。肥満症治療ガイドライン2024によると、食事療法・運動療法をはじめとした生活習慣の指導は必須であるとされており、ゼップバウンド及びウゴービのそれぞれの添付文書においては、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。したがって、比較対照技術は「セマグルチド(ウゴービ) + 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	公的医療の立場 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%
その他	●以下のシナリオ分析を行う。 ・分析対象集団: 肥満症*患者のうち、以下の者を対象とする。 (a) 2 型糖尿病を合併している患者 (b) 2 型糖尿病を合併していない患者 *高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMI が 27kg/m^2 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ・BMI が 35kg/m^2 以上 この際、2 型糖尿病の有病率を 0%から有病率まで変動させる感度分析を行う。 ・比較対照技術:(a)(b) セマグルチド(ウゴービ) + 食事療法・運動療法

	※ただし、分析ガイドライン 6.4 項の規定に従い、集団(a)及び(b)での ICER の結果が異なる場合には対応を検討する。 ●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 チルゼパチド」5.投与対象となる患者 (https://www.pmda.go.jp/files/000274411.pdf)に記載されている内容に基づくものとし、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)や治療効果等を反映させるものとする。
--	---

3. 追加的有用性

チルゼパチドの追加的有用性は以下の手順で検討した。

3.1 システマティックレビューのリサーチクエスト

システマティックレビューのクリニカルクエストを表 2 に示す。

表 2 システマティックレビュー (Systematic literature review, SLR) のクリニカルクエスト

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	● Adults ≥ 18 years of age with obesity or overweight and at least one weight related comorbidity ● Anticipated subgroups of interest: ○ BMI ≥ 30 kg/m² + at least one weight related comorbidity^a ○ BMI ≥ 35 kg/m² + prediabetes + high ASCVD risk^b ● BMI ≥ 30 kg/m² with or without comorbidities ● BMI ≥ 35 kg/m² with or without comorbidities ● BMI ≥ 40 kg/m² with or without comorbidities ● Pre-diabetes ● Asian population defined as overweight or obese by study authors, either included as an Asian only study, or as a subgroup with separate outcomes	● Individuals < 18 years of age ● Individuals without obesity or overweight ● Studies with mixed populations with 'overweight/obesity' and 'nonoverweight/non-obesity'
Interventions	● Tirzepatide (5 mg, 10 mg, 15 mg QW) ● Liraglutide (3 mg QD) ● Semaglutide (2.4 mg QW, 50 mg QD) ● Mazindol	● Any other intervention
Comparators	● Any intervention listed above ● Diet and exercise ● Placebo	● Any other comparator
Outcomes	● Percent change from baseline in body weight ● Absolute change from baseline in body weight (kg) ● Percent change from baseline in BMI	● Any other outcomes ● Outcomes not reported separately for the population of interest

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	● Absolute change from baseline in BMI ● Percentage of participants who achieve $\geq 5\%$ body weight reduction ● Percentage of participants who achieve $\geq 10\%$ body weight reduction ● Percentage of participants who achieve $\geq 15\%$ body weight reduction ● Percentage of participants who achieve $\geq 20\%$ body weight reduction ● Mean change from baseline in waist circumference (cm) ● Mean change from baseline in SF-36v2 acute form Physical Functioning domain score ● Mean change from baseline in SBP (mmHg) ● Mean change from baseline in DBP (mmHg) ● Change from baseline in TG ● Change from baseline in HDL ● Change from baseline in LDL ● Change from baseline in total cholesterol ● Change from baseline in HbA1C ● Change from baseline in FPG ● Percentage of participants who achieve pre-diabetes reversal ● Percentage of participants who progress to T2DM ● Severe or serious GI AEs ● Total GI AEs, including specific AEs such as nausea ● Discontinuations due to any reason, lack of efficacy or AEs	
Study Duration	● ≥ 12 weeks	● < 12 weeks
Study type	● RCTs	● Interventional, non-randomised evidence ● Observational and RWE studies
Publication type	● Peer-reviewed primary research	● Any other publication types, including book chapters, comments, letters, narrative

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	<i>Relevant SLRs/NMAs to be included during the title/abstract review for bibliographic hand searching, and then ultimately excluded during the full text review such that the SLR is not ultimately included in the SLR</i>	reviews, notes, editorials, case reports, case series
Other	● Abstract or full-text published in English ● Conference abstracts published in or since 2021	● Non-English language publications ● Articles published before 2010 not included in the 2010 ERG SLR

注記:^aDefined as: hypertension, dyslipidaemia, OSA, ASCVD, prediabetes, hip or knee osteoarthritis, asthma, liver disease (NAASH or NAFLD), cerebrovascular disease, disorder of reproductive system, kidney disease, or gout (including hyperuricaemia); ^bDefined as: total cholesterol >5 mmol/L; or HDL <40 mg/dL for men; or <50 mg/dL for women; or SBP >140 mmHg.

略語:AE, adverse events; OSA, obstructive sleep apnoea; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; GI, gastrointestinal; HbA1c, haemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NMA, network meta-analysis; SF-36v2, Short Form-36 version 2 Health Survey; RCT, randomised controlled trial; RWE, real world evidence; SBP, systolic blood pressure; SLR, systematic literature review; T2DM, type 2 diabetes; TG, triglyceride; QD, once daily; QW, once weekly.

3.2 システマティックレビューの結果

3.1 で定義したクリニカルクエスチョンに基づき、以下の文献データベースを用いて検索を行った。

3.2.1 データベース

3.2.1.1 論文データベース

下記の文献データベースを対象としてシステマティックレビューを実施した。

- MEDLINE, including MEDLINE In-Process, MEDLINE Daily, MEDLINE Epub Ahead of Print (via Ovid SP)
- Embase (via Ovid SP)
- The Cochrane Library (via the Wiley Online platform), including:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

MEDLINE には、MEDLINE, MEDLINE In-Process, MEDLINE Epub Ahead of Print が含まれ、Embase とは独立して検索が実施された。検索式は [REDACTED] に記載した。

3.2.1.2 その他の検索

1 回目の SLR(SLR1)では、下記の 6 つの学会の 2021 年から 2023 年の学会抄録集を検索し、関連する抄録を特定した。2 回目の SLR(SLR2)では、下記の 6 つの学会の 2023 年から

2024 年の学会抄録を検索し、関連する抄録を特定した。なお、Obesity Week 2024 は検索実施時点で開催されていなかったため、SLR2 では Obesity Week 2024 の検索は行われなかった。

- The Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
- The American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions
- Obesity Week
- International Congress on Obesity (ICO)
- The European Congress on Obesity (ECO)
- International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders World Congress (IFSO)

検索条件はそれぞれの学会ごとに設定した。検索条件は[]に記載した。

上記の 6 つの学会に加えて、以下の Health Technology Assessment (HTA) 機関の情報を検索し、2013 年から 2023 年まで (SLR1) 及び 2023 年から 2024 年まで (SLR2) に関連する評価結果を特定した。検索条件は [] に記載した。

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – <http://www.awmsg.org/>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – <https://cadth.ca/>
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – <http://www.ncpe.ie/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) | University of Technology Sydney (uts.edu.au)
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER) – <https://icer-review.org/>

SLR1 では、ClinicalTrials.gov 及び WHO ICTRP(International Clinical Trials Registry Platform) を用いて検索し、今後 12 か月以内に発表される可能性が高い、又は進行中の試験の関連情報を特定した。SLR2 では、SLR1 と同じサイトを検索し、SLR1 の実施以降に公開又は更新された、今後 12 か月以内に発表される可能性が高い又は進行中の試験の記録を特定した。なお、SLR1 では、検索期間を 2021 年 4 月以降に最終更新された研究に限定した。これは、それ以前に完了した研究についてはすでに結果が公開されていると想定されており、公開さ

れていない場合でも今後結果が発表される可能性は低いと考えたためである。検索条件は[]
[] [] に記載した。

- Clinicaltrials.gov
- WHO ICTRPI (International Clinical Trials Registry Platform)

3.2.2 システムティックレビューの実施

システムティックレビューは、下記の手順で実施した。

- スクリーニングについては下記の 2 段階で実施した。
- 1. タイトルと抄録によるスクリーニングは、2 名の独立した査読者によって、組み入れと除外基準に基づいて評価された。組み入れ基準の適用が不明確な場合には、関連する可能性のある研究を漏らさないよう、この段階ではその文献を一旦組み入れる形とした。その後、2 名の独立した査読者は結果を比較し、意見の相違がある場合は合意に至るまで議論を行った。必要に応じて、最終判断は第 3 の独立した査読者によって下された。
- 2. 各文献の全文スクリーニングはその後、2 名の独立した査読者によって、組み入れと除外基準に基づいて評価され、最終的に組み入れる文献について合意が得た。文献の記述が不十分で、組み入れ基準を満たしているかどうかを判断できない場合には、この段階で除外され、最終的に関連性の高い文献のみが含まれた。2 名の査読者の評価結果は比較され、意見の相違がある場合は合意に至るまで議論が行われた。必要に応じて、第 3 の査読者が最終判断を下した。
- 抄録及び全文スクリーニングの各段階における組み入れと除外の判断は、特定された全ての文献について Excel を用いたデータとして記録した。文献選定の過程で行われた全てのスクリーニングの判断は、「Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)」のフローチャート (図 2) に示した。
- スクリーニングで特定された重複文献は全て除外した。最終的に組み入れられた全ての文献は精査され、同一の研究に関する報告であるものはグループ化した。その後の各段階 (データ抽出、質の評価、執筆) では、それぞれの研究を 1 つの単位として扱った。
- 3. 質の評価については、特定した全ての RCT (無作為化比較試験) の質は、Cochrane 共同計画のバイアスリスク評価ツール (バージョン 2.0)²² を用いて評価した。バイアスリスクは、研究レベルにおいて以下の 5 つの領域について評価した: 無作為化の手続き、意図された介入からの逸脱、欠損しているアウトカムデータ、アウトカムの測定、及び報告された結果の選択。質の評価は 1 名の評価者によって実施され、別の 1 名が独立してその内容を確認した。意見の不一致があった場合は協議を行い、必要に応じて第三者が最終決定の調整を行った。

3.2.3 システマティックレビューの結果

下記に各 SLR の結果を示した。

- SLR1 : 2023 年 11 月 10 日

文献データベース検索により、合計 7,235 件の文献が抽出された。重複の除外後、5,171 件の文献をタイトル及び抄録によりスクリーニングした。998 件が全文スクリーニングの対象となり、そのうち 210 件がデータ抽出対象として組み入れられた。学会、臨床試験登録データベース、SLR1 に含まれる参考文献、及び HTA 機関の補足的な検索により、追加で 1,222 件の文献が抽出され、そのうち 1,185 件はタイトルと抄録のスクリーニングで除外され、37 件の文献が全文のスクリーニングの対象となった。その 37 件のうち、12 件が除外され、最終的に 25 件の研究がデータ抽出対象として組み入れられた。

- SLR2 (第 1 回目更新) : 2024 年 9 月 12 日

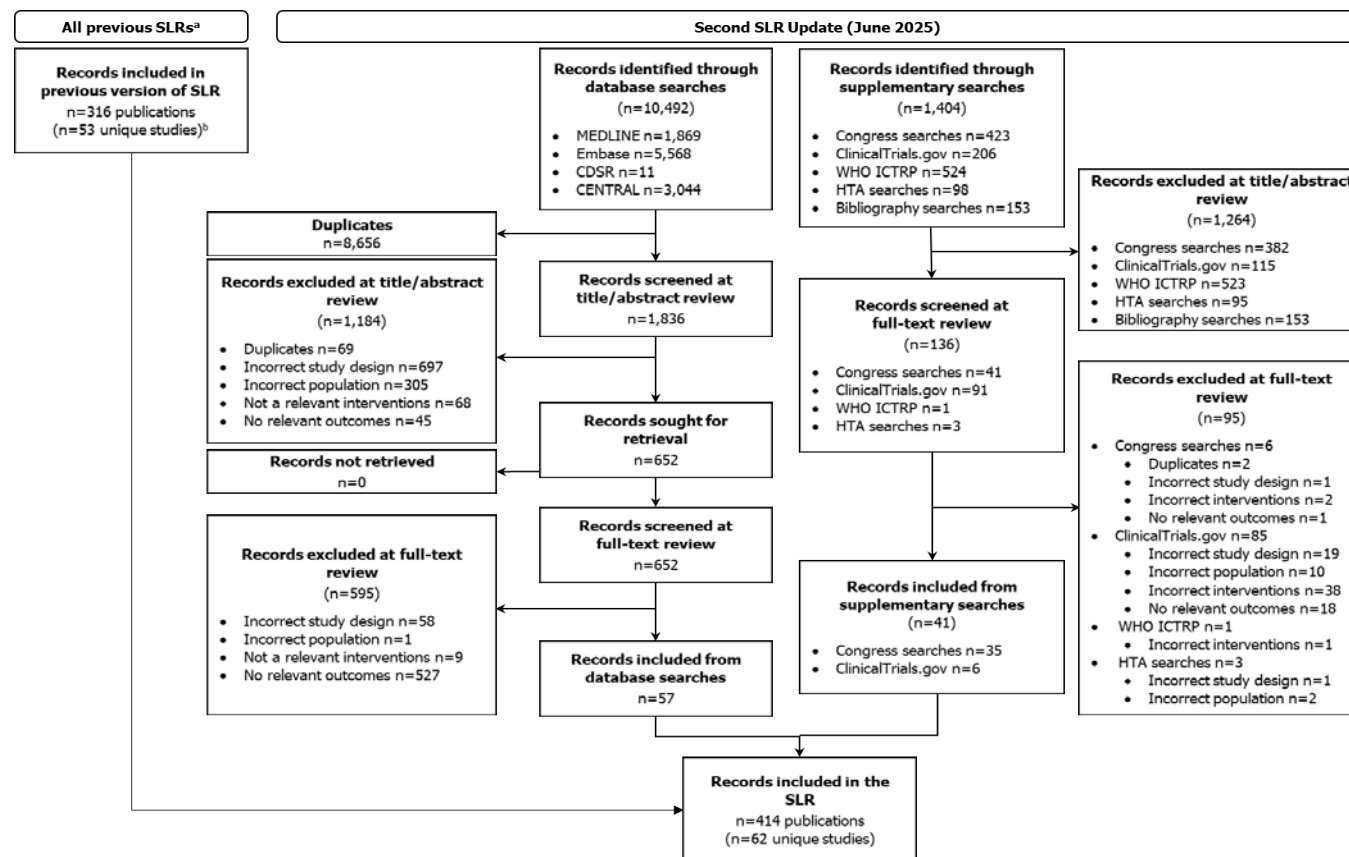
文献データベース検索により、合計 8,674 件の文献が抽出された。重複の除外後、803 件の文献をタイトルと抄録によりスクリーニングした。228 件が全文スクリーニングの対象となり、そのうち 62 件がデータ抽出対象として組み入れられた。学会、臨床試験登録データベース、SLR2 に含まれる参考文献、HTA 機関の補足的な検索により、追加で 3,212 件の文献が抽出され、そのうち 3,097 件はタイトルと抄録のスクリーニング段階で除外され、115 件の文献が全文スクリーニングの対象となった。その 115 件のうち、97 件が除外され、最終的に 18 件の研究がデータ抽出対象として組み入れられた。

- SLR3 (第 2 回目更新) : 2025 年 6 月 30 日

データベース検索により、合計 10,492 件の文献が抽出された。重複の除外後、1,836 件の文献をタイトルと抄録によりスクリーニングした。652 件が全文スクリーニングの対象となり、そのうち 57 件がデータ抽出対象として組み入れられた。学会、臨床試験登録データベース、SLR3 に含まれる参考文献、HTA 機関の補足的な検索により、追加で 1,404 件の文献が抽出され、そのうち 1,264 件はタイトルと抄録のスクリーニング段階で除外され、136 件の文献が全文スクリーニングの対象となった。その 136 件のうち、95 件が除外され、最終的に 41 件の研究がデータ抽出対象として組み入れられた。

以上より、最終的に 62 件の研究に関する 414 件の文献がデータ抽出対象となった。SLR の結果を図 2 PRISMA Diagram に示した。

2 PRISMA Diagram



注記: ^aOriginal SLR (November), first SLR update (September 2024). ^bA conference abstract that served as the primary publication in the first SLR update was reclassified as a secondary publication in the second SLR update, once a full-text article was identified.

略語: CDSR, Cochrane Database of Systematic Reviews; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; HTA, health technology assessment; SLR, systematic literature review.

62 試験の内訳は以下の通りである。

表 3 同定した臨床研究(論文)の一覧表

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
Alba 2021 ²³	Liraglutide 3.0 mg QD	474	Obese (BMI 35 to 50 kg/m ²)	Belgium, Canada, Poland, Sweden, UK, US
Allison 2022 ²⁴	Liraglutide 3.0 mg QD	27	Overweight and obese (≥ 27 kg/m ²) + 1 comorbidity (Binge eating disorder)	US
Altintas Dogan 2022 ²⁵	Liraglutide 3.0 mg QD	40	Obese (BMI >27 kg/m ²)	Denmark
Astrup 2009 ²⁶	Liraglutide 3.0 mg QD, Liraglutide 2.4 mg QD, Liraglutide 1.8 mg QD, Liraglutide 1.2 mg QD	286	Obese (≥ 30 to ≤ 40 kg/m ²)	Multinational
Astrup 2012 ²⁷	Liraglutide 3.0 mg QD	286	Obese (≥ 30 to ≤ 40 kg/m ²)	Multinational
BARI-OPTIMISE ²⁸	Liraglutide 3.0 mg QD	70	Obese (≥ 30 kg/m ²)	UK
Dearos Sanchis 2024 ²⁹	Liraglutide 3.0 mg QD with dietary education, Liraglutide 3.0 mg QD and standard medical follow-up	68	Obese (no further details provided)	Spain
Friedrichsen 2021 ³⁰	Semaglutide 2.4 mg QW	72	Obese (BMI 30 to 45 kg/m ²)	Germany

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
Gabe 2024 ³¹	Semaglutide 50 mg QD	61	Obese (BMI 30 to 45 kg/m ²)	Germany
Halawi 2017 ³²	Liraglutide 3.0 mg QD	136	Obese (≥ 30 kg/m ² and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbidity)	US
Khoo 2017 ³³	Liraglutide 3.0 mg QD	24	Obese (BMI ≥ 30 kg/m ² + 1 comorbidity [NAFLD and steatohepatitis])	Singapore
Khoo 2019 ³⁴	Liraglutide 3.0 mg QD	30	Overweight and obese (BMI > 28 kg/m ² + 1 comorbidity [NAFLD and steatohepatitis])	Singapore
Lau 2021 ³⁵	Liraglutide 3.0 mg QD	200	Obese (≥ 30 kg/m ²) and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbidity)	Multinational
Lofton 2025 ³⁶	Liraglutide 3.0 mg QD	132	Obese (BMI > 27 kg/m ² with at least one weight-related comorbidity or BMI > 30 kg/m ²)	US
Loomba 2023 ³⁷	Semaglutide 2.4 mg QW	71	Overweight or obesity (BMI of 27 kg/m ² or more)	Denmark, France, Spain, UK, US
LOSEIT ³⁸	Liraglutide 3.0 mg QD	156	Overweight and obese (BMI ≥ 27 kg/m ²) + 1 comorbidity (knee osteoarthritis)	Denmark
Miach 1976 ³⁹	Mazindol 1 mg QD	56	Obese adults	Australia
MODEL ⁴⁰	Liraglutide 3.0 mg QD + IBT, multi-component (IBT-liraglutide combined for 12 weeks with a 1,000- to 1,200-kcal/d meal-replacement diet)	150	Obese (30–55 kg/m ²)	US
Neeland, 2021 ⁴¹	Liraglutide 3.0 mg QD	185	Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²) and overweight (BMI ≥ 27 kg/m ² + 1 comorbidity [prevalent metabolic syndrome])	US

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
Nexøe-Larsen, 2018 ⁴²	Liraglutide 3.0 mg QD	52	Obese and overweight (≥ 27.0 kg/m ²)	Denmark
OASIS1 ⁴³	Semaglutide oral 50 mg QD	667	Overweight or obese (BMI of at least 30 kg/m ² , or at least 27 kg/m ² with bodyweight-related complications and comorbidities)	Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Japan, Poland, Russia, US
O'Neil 2018 ⁴⁴	Liraglutide 3.0 mg QD	239	Obese (≥ 30 kg/m ²)	Australia, Belgium, Canada, Germany, Israel, Russia, UK and US
Ravussin 2023 ⁴⁵	Tirzepatide 15 mg	55	Obese (no further details reported)	NR
REDEFINE 1 ⁴⁶	Semaglutide 2.4 mg	1007	Obesity (≥ 30 kg/m ²) or overweight (BMI ≥ 27 kg/m ²) with at least one obesity-related complication and one unsuccessful dietary weight loss effort	Argentina, Australia, Belgium, Bulgaria, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, India, Japan, Korea, Mexico, Netherlands, Poland, South Africa, Spain, Taiwan, Turkey, UK, US
SAXAPCOS ⁴⁷	Liraglutide 3.0 mg QD	82	Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²) + 1 comorbidity (polycystic ovary syndrome)	US
SCALE Diabetes ⁴⁸	Liraglutide 3.0 mg QD	635	Obese and Overweight (≥ 27 kg/m ²)	France, Germany, Israel, South Africa, Spain, Sweden, Turkey, UK (England and Scotland only), US
SCALE IBT ⁴⁹	Liraglutide 3.0 mg QD + IBT	282	Obese (≥ 30 kg/m ²)	US
SCALE Insulin ⁵⁰	Liraglutide 3.0 mg QD + IBT	396	Obese and overweight (≥ 27 kg/m ²)	Canada, Germany, Israel, Italy, Mexico, Turkey, US
SCALE Maintenance ⁵¹	Liraglutide 3.0 mg QD	422	Obese (≥ 30 kg/m ²) and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbidity)	US and Canada

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
SCALE Obesity and Prediabetes ⁵²	Liraglutide 3.0 mg QD	3731	Obese (≥ 30 kg/m ²) and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbidity)	Germany, Spain, France, Italy, Belgium, Austria, Switzerland, Hungary, Poland, Serbia, UK, Norway, Finland, Denmark, Netherland, Ireland, Turkey, Israel, Brazil, Mexico, India, Russia, Hong Kong, South Africa, US, Canada, Australia
SCALE Sleep Apnoea ⁵³	Liraglutide 3.0 mg QD	359	Obese (≥ 30 kg/m ²)	US and Canada
SELECT ⁵⁴	Semaglutide 2.4 mg QW	17604	Obese (≥ 27 kg/m ² + cardiovascular disease)	Algeria, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Colombia, Croatia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, India, Ireland, Israel, Italy, Japan, Latvia, Malaysia, Mexico, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Puerto Rico, Romania, Russian Federation, Serbia, South Africa, Spain, Sweden, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, UK, US
Slama 1978 ⁵⁵	Mazindol 2 mg QD	46	Obese (22 to 99% above the lower limit of ideal body weight as given by the Metropolitan Life Insurance Co. Table)	France

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
S-LITE ⁵⁶	Liraglutide 3.0 mg QD and exercise, Liraglutide 3.0 mg QD and usual activity	195	Obesity with BMI 32–43 kg/m ²	Denmark
SMART ⁵⁷	Semaglutide 2.4 mg QW	101	Overweight or obesity (BMI ≥27 kg/m ²)	Canada, Germany, Netherlands, Spain
STEP 1 ⁵⁸	Semaglutide 2.4 mg QW	1961	Obese (≥30 kg/m ²) and overweight (≥27 kg/m ² + ≥1 comorbidity)	Argentina, Belgium, Bulgaria, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, India, Japan, Mexico, Poland, Russian Federation, Taiwan region, UK, US
STEP 2 ⁵⁹	Semaglutide 2.4 mg QW	807	Overweight (≥27 kg/m ²)	Multinational
STEP 3 ⁶⁰	Semaglutide 2.4 mg QW	611	Obese (≥30 kg/m ²) and overweight (≥27 kg/m ² + ≥1 comorbidity)	US
STEP 4 ⁶¹	Semaglutide 2.4 mg QW	803	Adults (≥18 years old) with at least 1 self-reported unsuccessful dietary effort to lose weight and with a BMI of 30 kg/m ² or higher or a BMI of 27 kg/m ² or higher with at least 1 treated or untreated weight-related comorbidity (hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea, cardiovascular disease)	Multinational
STEP 5 ⁶²	Semaglutide 2.4 mg QW	304	Obese (≥30 kg/m ²) and overweight (≥27 kg/m ² + ≥1 comorbidity)	US, Canada, Hungary, Spain, Italy
STEP 6 ⁶³	Semaglutide 2.4 mg QW	401	Obese (≥35 kg/m ² + ≥1 weight-related comorbidities) and overweight (≥27	South Korea and Japan

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
			kg/m ² + ≥2 weight-related comorbidities). One comorbidity had to be either hypertension, dyslipidaemia, or, in Japan only, type 2 diabetes	
STEP 7 ⁶⁴	Semaglutide 2.4 mg QW	375	Overweight or obese (if without T2D, BMI ≥30 kg/m ² , or ≥27 kg/m ² and at least 1 weight-related comorbidity [hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or cardiovascular disease]; if with T2D, BMI ≥27 kg/m ² , and receiving up to 3 oral anti-diabetes drugs)	Brazil, China, Hong Kong, Korea
STEP 8 ⁶⁵	Semaglutide 2.4 mg QW, Liraglutide 3.0 mg QD	338	Obese (≥30 kg/m ²) and overweight (≥27 kg/m ² + ≥1 weight-related comorbidities)	US
STEP 9 ⁶⁶	Semaglutide 2.4 mg QW	407	Obese (≥30 kg/m ²)	Canada, Colombia, Denmark, France, Norway, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, US
STEP 10 ⁶⁷	Semaglutide 2.4 mg QW	207	Obese (≥30 kg/m ²)	Canada, Denmark, Finland, Spain, UK
STEP-HFpEF ⁶⁸	Semaglutide 2.4 mg QW	529	Obese (≥30 kg/m ²)	Multinational
STEP-HFpEF DM ⁶⁹	Semaglutide 2.4 mg QW	616	Obese (≥30 kg/m ² and overweight (≥27 kg/m ² + ≥1 comorbidity)	Argentina, Austria, Canada, Czech Republic, Germany, Hungary, India, Israel, Italy, Japan, Netherlands, Poland, Spain, Sweden, UK, US

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
STEP-UP ⁷⁰	Semaglutide 7.2 mg QW	401	Obesity (≥ 30 kg/m ²)	Bulgaria, Canada, Czechia, Germany, Greece, Hungary, Norway, Poland, Portugal, Slovakia, South Africa, US
STEP-UP T2D ⁷¹	Semaglutide 2.4 mg QW	205	Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²) with T2DM	Bulgaria, Canada, Hungary, Poland, Portugal, Slovakia, South Africa, US
STRIVE ⁷²	Liraglutide 3.0 mg QD	392	Obese (≥ 35 kg/m ²) plus either prediabetes, type 2 diabetes, hypertension or sleep apnoea	Ireland, UK
SUMMIT ⁷³	Tirzepatide 2.5–15.0 mg QW SC (10 or 15 mg MTD at week 12 or 20)	731	Obesity (≥ 30 kg/m ²)	US; Argentina, Brazil; China, India, Israel, Mexico, Puerto Rico, Russian Federation, Taiwan
SURMOUNT-1 ⁷⁴	Tirzepatide 5/10/15 mg QW	2539	Obese (≥ 30 kg/m ²) and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbidity)	Argentina, Brazil, China, India, Japan, Mexico, Russia, Taiwan, United States
SURMOUNT-2 ⁷⁵	Tirzepatide 10/15 mg QW	938	Obese (27 kg/m ² or higher)	Argentina, Brazil, India, Japan, Russia, Taiwan region, US
SURMOUNT-3 ⁷⁶	Tirzepatide 10 or 15 mg QW (MTD)	579	Obese (≥ 30 kg/m ²) and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 weight-related complication)	Argentina, Brazil, US
SURMOUNT-4 ⁷⁷	Tirzepatide 10/15 mg QW (MTD)	1453	Obese (≥ 30 kg/m ²) and overweight (≥ 27 kg/m ² + ≥ 1 comorbidity excluding diabetes)	Argentina, Brazil, Taiwan, US
SURMOUNT-5 ⁷⁸	Tirzepatide 10 mg or 15 mg QW	750	Overweight or obesity (BMI ≥ 30 kg/m ² or ≥ 27 kg/m ² plus at least one of the following weightrelated comorbidities:	US, Puerto Rico

臨床研究	介入*	サンプル数	対象集団	国又は地域
			hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, cardiovascular disease)	
SURMOUNT-CN ⁷⁹	Tirzepatide 10/15 mg QW	387	Obese (≥ 28 kg/m ²) and overweight (≥ 24 kg/m ² + ≥ 1 weight-related comorbidity, excluding diabetes)	China
SURMOUNT-J ⁸⁰	Tirzepatide (starting dose 2.5 mg OW, increasing by 2.5 mg every 4 weeks until a maximum tolerated dose of 10 mg was reached), QW	150	Obesity (≥ 27 kg/m ² + ≥ 2 obesity-related health disorders or ≥ 35 kg/m ² with ≥ 1 obesity-related health disorder)	Japan
SURMOUNT-OSA ⁸¹	Tirzepatide 10/15 mg QW (MTD)	469	Obese (≥ 30 kg/m ² , or ≥ 27 kg/m ² in Japan]	Australia, Brazil, China, Czechia, Germany, Japan, Mexico, Puerto Rico, Taiwan, US
Thakur 2021 ⁸²	Liraglutide 3.0 mg QD	23	Obese (≥ 30 kg/m ²)	India
Yang 2025 ⁸³	Tirzepatide Hypocaloric diet	31	Adults with a BMI of 27–39.9 kg/m ² and FBG <126 mg/dL	US
Yoshida 1994 ⁸⁴	Mazindol 0.5 mg TID	36	Obese (over 35 kg/m ²)	Japan

* Interventions other than tirzepatide (5 mg, 10 mg, or 15 mg QW), liraglutide (3.0 mg QD), semaglutide (2.4 mg QW) and mazindol are not listed in the table.

表 3 で示した 62 試験のうち、チルゼパチドとセマグルチドを直接比較した試験として SURMOUNT-5 試験が該当するが、当該試験は、最大耐用量としてチルゼパチド 15mg(10mg 又は 15mg)とセマグルチド 2.4mg(1.7mg 又は 2.4mg)による評価を実施する試験デザインとなっており、今回の分析で必要となるチルゼパチド 10mg とセマグルチド 2.4mg での維持用量での比較データの根拠としては維持用量が異なる。忍容性が認められれば最大用量となる 15mg に漸増する試験デザインのため、10mg 群は設定されていない。そのため、今回の分析に使用することは適切ではないと判断し、本試験以外の試験のうち、肥満症もしくは肥満又は過体重の患者を対象としたプラセボ群対照比較試験の 6 試験の結果を用いて追加的有用性を検討した。

表 4 追加的有用性の評価に用いた主な臨床研究(論文)の詳細表: SURMOUNT-1 試験^{74,85}

試験名	SURMOUNT-1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、日本、メキシコ、ロシア、台湾、米国
被験者の募集期間	2019 年 12 月 4 日から終了日記載なし(推定で 2020 年 10 月 9 日)
対象集団 ⁸⁵	BMI が 27kg/m ² 以上で高血圧、脂質異常症、OSA 若しくは心血管疾患のいずれかを有する、又は BMI が 30kg/m ² 以上の成人
主な選択基準 ⁸⁵	● 18 歳以上 ● 減量目的の食事療法の試行経験あり ● BMI が 30kg/m²以上、又は BMI が 27kg/m²以上で体重関連の併存疾患を有する(高血圧、脂質異常症、OSA、心血管疾患等)
主な除外基準 ⁸⁵	● 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の既往 ● 無作為割付前 3 か月以内の体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療 ● 3 か月以内の体重変動(±5kg 超) ● 内分泌疾患による肥満、単一遺伝子異常・症候性肥満 ● 慢性膵炎・急性膵炎の既往 ● 甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往・家族歴 ● 重度うつ病性障害等の精神疾患の既往 ● 自殺企図の既往
介入方法の詳細 ⁸⁵	チルゼパチド 5mg、10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初回 2.5mg から 4 週ごとに 2.5mg ずつ増量し、割り付け用量に到達(最大 20 週)。
比較対照の詳細 ⁸⁵	プラセボ
試験デザイン ⁸⁵	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁵	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁵	投与 72 週時(チルゼパチド 10mg 及び 15mg 群) ベースラインからの ● 体重の平均変化率 ● 5%以上の体重減少達成割合
主な副次評価項目 ⁸⁵	ベースラインからの ● 体重の平均変化量(20 週時:10mg と 15mg の併合群) ● 体重の平均変化率(72 週時:5mg 群) ● 5%以上の体重減少達成割合(72 週時:5mg 群)

試験名	SURMOUNT-1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	● 体重変化率が 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合 (72 週時:10mg と 15mg 群) ● 腹囲の平均変化量 (72 週時:10 及び 15mg 群) ● SF-36v2 身体機能スコア変化量 (72 週時:10mg と 15mg の併合群) ● 脂質パラメータの平均変化率 (TG、non-HDL、HDL) (72 週時:5mg、10mg、15mg の併合群) ● 空腹時インスリンの平均変化量 (72 週時:5mg、10mg、15mg の併合群) ● 収縮期血圧変化量(72 週時:5、10、15mg 併合群)
統計解析手法 ⁸⁵	主要及び主な副次評価項目は、efficacy estimand*に基づく解析を実施した。 経時的な連続変数の解析では反復測定混合効果モデル(mixed-effects models for repeated measures: MMRM)を用い、主要評価時点で目標値を達成した治験参加者の割合の解析では、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。 * efficacy estimand は、予定された 72 週間の全投与期間を通して無作為化割り付けされた投与を継続した治験参加者での食事療法・運動療法に加え、チルゼパチドを投与したときの、投与 72 週時点のプラセボに対する平均治療効果とした。
サンプルサイズ ⁸⁵	● 2517 例 (日本人及び外国人) (日本人 102 例) ● チルゼパチド 5mg 群 624 例 (日本人 24 例) ● チルゼパチド 10mg 群 628 例 (日本人 22 例) ● チルゼパチド 15mg 群 628 例 (日本人 29 例) ● プラセボ群 637 例 (日本人 27 例)
フォローアップ期間 ⁸⁵	72 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 44.9 ± 12.5 歳 ● 女性 67.5% ● 白人 70.6% ● 体重 104.8 ± 22.1kg ● BMI 38.0 ± 6.6 kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁵	投与 72 週時 ベースラインからの ● 体重の平均変化率 チルゼパチド 10mg 群 -21.9%、 チルゼパチド 15mg 群 -22.9%、 プラセボ群 -3.3% ● 5%以上の体重減少達成割合 チルゼパチド 10mg 群 96.4% チルゼパチド 15mg 群 96.3% プラセボ群 34.1%
主な副次評価項目の結果 ⁸⁵	ベースラインからの ● 体重の平均変化量 (20 週時) チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -13.2kg、 プラセボ群 -2.6kg ● 体重の平均変化率 (72 週時) チルゼパチド 5mg 群 -16.5% プラセボ群 -3.3% ● 5%以上の体重減少達成割合 (72 週時)

試験名	SURMOUNT-1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	チルゼパチド 5mg 群 90.3% プラセボ群 34.1% ● 体重の平均変化率が 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合(72 週時) チルゼパチド 10mg 群 10%: 86.1% 15%: 74.3% 20%: 56.8% チルゼパチド 15mg 群 10%: 90.2% 15%: 78.2% 20%: 64.0% プラセボ群 10%: 17.4% 15%: 7.3% 20%: 1.5% ● 腹囲の平均変化量 (72 週時) チルゼパチド 10 mg 群 -19.5cm チルゼパチド 15 mg 群 -20.0cm プラセボ群 -3.5cm ● SF-36 身体機能スコア (72 週時) チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 +4.1 プラセボ群 +1.8 ● 脂質関連指標、空腹時インスリン、収縮期血圧のベースラインからの平均変化率 (72 週時) トリグリセリド チルゼパチド 5mg、10mg、15mg の併合群 -27.6% プラセボ群 -6.4% non-HDL コレステロール チルゼパチド 5mg、10mg、15mg の併合群 -11.24% プラセボ群 -1.84% HDL コレステロール チルゼパチド 5mg、10mg、/15mg の併合群 7.92% プラセボ群 0.27% 空腹時インスリン チルゼパチド 5mg、10mg、/15mg の併合群 -5.52mIU/L プラセボ群 -1.14mIU/L 収縮期血圧 チルゼパチド 5mg、10mg、/15mg の併合群 -8.0mmHg プラセボ群 -1.2mmHg

表 5 追加的有用性の評価に用いた主な臨床研究(論文)の詳細表: SURMOUNT-2 試験
75,85

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	アルゼンチン、ブラジル、日本、台湾、インド、ロシア、米国
被験者の募集期間	2021 年 3 月 29 日から終了日記載なし (推定で 2022 年 10 月 18 日)
対象集団 ⁸⁵	2 型糖尿病を合併している BMI が 27kg/m ² 以上の成人
主な選択基準 ⁸⁵	● 18 歳以上 ● 自己報告で、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している ● 2 型糖尿病と診断されており、スクリーニング前 3 か月間一定した治療(食事療法／運動療法のみ又は DPP-4 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬を除く経口血糖降下薬で治療していてもよい)を受けており、スクリーニング時に HbA1c が 7%以上 10%以下 ● BMI が 27kg/m²以上
主な除外基準 ⁸⁵	● 1 型糖尿病 ● 無作為割付前 3 か月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療 ● スクリーニング前 3 か月以内に体重が 5 kg を超えて変化 ● 内分泌疾患による肥満、単一遺伝子異常、症候性肥満 ● 慢性膵炎の既往 ● 急性膵炎の既往 ● 甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往や家族歴 ● 重度うつ病性障害等の精神疾患 ● 自殺企図の既往
介入方法の詳細 ⁸⁵	チルゼパチド 10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初回 2.5mg から 4 週ごとに 2.5mg ずつ増量し、割り付け用量に到達(最長 20 週)。
比較対照の詳細 ⁸⁵	プラセボ
試験デザイン ⁸⁵	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁵	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁵	投与 72 週時 (用量別解析) : ベースラインからの ● 体重の平均変化率 ● 5%以上の体重減少達成割合
主な副次評価項目 ⁸⁵	投与 72 週時(用量別解析): ベースラインからの ● 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合 ● 腹囲の平均変化量 ● HbA1c が 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した割合 ● HbA1c 及び空腹時血糖の平均変化量 ● 収縮期血圧の平均変化量 ● 脂質(TG、HDL、non-HDL)の平均変化率
統計解析手法 ⁸⁵	主要及び副次評価項目は、efficacy estimand*に基づき解析を実施した。MMRM 及びロジスティック回帰分析を用いた。 efficacy estimand*: SURMOUNT-1 の統計解析手法を参照。
サンプルサイズ ⁸⁵	● 912 例 (日本人及び外国人) (日本人 41 例) ● チルゼパチド 10 mg 群 302 例 (日本人 14 例)

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	● チルゼパチド 15 mg 群 303 例 (日本人 14 例) ● プラセボ群 307 例 (日本人 13 例)
フォローアップ期間 ⁸⁵	スクリーニング 3 週、投与 72 週、安全性後観察 4 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 54.2 ± 10.6 歳 ● 女性 50.7% ● 白人 75.7% ● 体重 100.7 ± 21.1kg ● BMI 36.1 ± 6.6 kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁵	投与 72 週時 ベースラインからの ● 体重の平均変化率 (%) チルゼパチド 10mg 群 -13.3% チルゼパチド 15mg 群 -16.0% プラセボ群 -3.5% ● 5%以上の体重減少達成割合: チルゼパチド 10mg 群 82.1% チルゼパチド 15mg 群 87.6% プラセボ群 33.6%
主な副次評価項目の結果 ⁸⁵	投与 72 週時 ベースラインからの ● 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合 チルゼパチド 10mg 群 10%: 63.1% 15%: 41.2% 20%: 21.9% チルゼパチド 15mg 群 10%: 71.0% 15%: 54.1% 20%: 34.4% プラセボ群 10%: 10.2% 15%: 3.1% 20%: 1.2% ● 腹囲の平均変化量 チルゼパチド 10mg 群 -11.4cm チルゼパチド 15mg 群 -13.9cm プラセボ群 -3.5cm ● HbA1c が 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した割合 チルゼパチド 10mg 群 7%未満: 90.72% 6.5%以下: 84.54% 5.7%未満: 51.20% チルゼパチド 15mg 群 7%未満: 90.44% 6.5%以下: 86.35% 5.7%未満: 54.95% プラセボ群 7%未満: 29.43% 6.5%以下: 15.60% 5.7%未満: 2.84%

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	● HbA1c の平均変化量 チルゼパチド 10mg 群 -2.22% チルゼパチド 15mg 群 -2.29% プラセボ群 -0.59% ● 空腹時血糖の平均変化量 チルゼパチド 10mg 群 -50.24mg/dL チルゼパチド 15mg 群 -53.22mg/dL プラセボ群 -9.34mg/dL ● 収縮期血圧の平均変化量 (用量併合解析) チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -7.1mmHg、 プラセボ群 -0.9mmHg ● 脂質指標 (TG、HDL、non-HDL) の変化率 (用量併合解析) トリグリセリド チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -28.6% プラセボ群 -5.8% HDL コレステロール チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 8.08% プラセボ群 1.06% non-HDL コレステロール チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -6.54% プラセボ群 2.38%

表 6 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 1 試験^{58,86}

試験名	STEP 1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	アルゼンチン、ベルギー、ブルガリア、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、インド、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、台湾、英国、米国
対象集団 ⁸⁶	BMI 27.0kg/m ² 以上で高血圧、脂質異常症、OSA、又は心血管疾患を有する、又はBMI 30.0kg/m ² 以上の成人
主な選択基準 ⁵⁸	● 18歳以上 ● 自己申告による減量努力経験あり ● BMI 30.0kg/m²以上、又はBMI 27.0kg/m²以上で体重関連の併存疾患（高血圧、脂質異常症、OSA、心血管疾患等）を有する
主な除外基準 ⁵⁸	● 糖尿病（HbA1c $\geq$ 48 mmol/mol[6.5%]） ● 慢性膵炎の既往 ● 登録前180日以内の急性膵炎の既往 ● 過去の外科的肥満治療歴 ● 登録前90日以内の抗肥満薬の使用
介入方法の詳細	セマグルチド 2.4mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初期 4 週は 0.25mg から開始し、4 週ごとに 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ段階的に増量。
比較対照の詳細 ⁸⁶	プラセボ
試験デザイン ⁸⁶	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁶	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 体重の変化率 ● 5%以上の体重減少を達成した割合
主な副次評価項目 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 10%、15%以上の体重減少を達成した割合 ● 血糖（HbA1c、空腹時血糖）の変化量 ● 血圧、脂質（LDL、HDL、トリグリセリド）の変化量
統計解析手法 ⁵⁸	有効性解析は、treatment policy estimand による MMRM 及び共分散分析（Analysis of Covariance: ANCOVA）を用いて解析を実施した。
サンプルサイズ ⁸⁶	● 1961 例（日本人及び外国人）（日本人 100 例） ● セマグルチド群 1,306 例（日本人 67 例） ● プラセボ群 655 例（日本人 33 例）
フォローアップ期間 ⁸⁶	68 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 46.3 $\pm$ 12.7 歳 ● 女性 74.1% ● 白人 75.1% ● 体重 105.2 $\pm$ 21.9kg ● BMI 37.9 $\pm$ 6.6 kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 体重変化率 セマグルチド群 -15.6% プラセボ群 -2.8% ● 5%以上の体重減少達成率 セマグルチド群 86.4%、 プラセボ群 31.5%

試験名	STEP 1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
主な副次評価項目の結果 86	ベースラインから投与68週時までの ● 10%以上減量達成率 セマグルチド群 69.1% プラセボ群 12.0% ● 15%以上減量達成率 セマグルチド群 50.5% プラセボ群 4.9% ● HbA1c 変化量 セマグルチド群 -0.5% プラセボ群 -0.2% ● 空腹時血糖変化量 セマグルチド群 -9.2 mg/dL プラセボ群 -0.4 mg/dL ● 収縮期血圧変化量 セマグルチド群 -7 mmHg プラセボ群 -1 mmHg ● LDL 変化量 セマグルチド群 0.0 mg/dL プラセボ群 4.4 mg/dL ● HDL 変化量: セマグルチド群 6.6 mg/dL プラセボ群 3.0 mg/dL ● TG 変化量 セマグルチド群 -17.5 mg/dL プラセボ群 -2.8 mg/dL

表 7 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 2 試験^{59,86}

試験名	STEP-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	複数国で実施
対象集団	2型糖尿病を合併しているBMIが 27.0kg/m^2 以上の患者
主な選択基準	● 18歳以上 ● 自己申告による減量努力経験あり ● BMI 30.0kg/m^2以上、又はBMI 27.0kg/m^2以上で体重関連の併存疾患(高血圧、脂質異常症、OSA、心血管疾患等)を有する
主な除外基準	● 糖尿病網膜症又は黄斑症の状態が不安定となる可能性がある
介入方法の詳細 ⁸⁶	セマグルチド 2.4mg、1.0mg、又はプラセボを週 1 回皮下投与。セマグルチドは初回 0.25mg から開始し、4 週ごとに 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ段階的に増量。
比較対照の詳細 ⁸⁶	プラセボ
試験デザイン ⁸⁶	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁶	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 体重変化率 (%) ● 5%以上の体重減少達成割合
主な副次評価項目 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 10%、15%以上の体重減少達成率 ● 血糖 (HbA1c、空腹時血糖) の変化量 ● 血圧、脂質 (LDL、HDL、トリグリセリド) の変化量
統計解析手法	MMRM 及び ANCOVA を使用。
サンプルサイズ	● 1,210 例 (日本人及び外国人) (日本人 125 例) ● セマグルチド 2.4 mg 群 404 例 (日本人 42 例) ● セマグルチド 1.0 mg 群 403 例 (日本人 36 例) ● プラセボ群 403 例 (日本人 47 例)
フォローアップ期間	68 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 55.0 ± 11.0歳 ● 女性 51.2% ● 白人 59.3% ● 体重 $100.2 \pm 21.7\text{kg}$ ● BMI $35.9 \pm 6.5\text{kg/m}^2$
主要評価項目の結果 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 体重変化率 セマグルチド 2.4mg群 -9.9% セマグルチド 1.0mg群 -7.2% プラセボ群 -3.3% ● 5%以上の体重減少達成割合 セマグルチド 2.4mg群 68.8% セマグルチド 1.0mg群 57.1% プラセボ群 28.5%
主な副次評価項目の結果 ⁸⁶	ベースラインから投与68週時までの ● 10%以上の減量達成割合 セマグルチド 2.4mg群 45.6% セマグルチド 1.0mg群 28.7%

試験名	STEP-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	プラセボ群 8.2%。 ● 15%以上の減量達成割合 セマグルチド 2.4mg 群 25.8% セマグルチド 1.0mg 群 13.7% プラセボ群 3.2% ● HbA1c 変化量 セマグルチド 2.4mg 群 -1.7% セマグルチド 1.0mg 群 -1.5% プラセボ群 -0.3% ● 空腹時血糖変化量 セマグルチド 2.4mg 群 -7.9mg/dL セマグルチド 1.0mg 群 -36.5mg/dL プラセボ群 -2.3mg/dL ● 収縮期血圧変化量 セマグルチド 2.4mg 群 -4mmHg セマグルチド 1.0mg 群 -3mmHg プラセボ群 0mmHg ● LDL 変化量 セマグルチド 2.4mg 群 4.8mg/dL セマグルチド 1.0mg 群 11.2mg/dL プラセボ群 4.5mg/dL ● HDL 変化量 セマグルチド 2.4mg 群 8.2mg/dL セマグルチド 1.0mg 群 7.1mg/dL プラセボ群 5.1mg/dL ● トリグリセリド変化量 セマグルチド 2.4mg 群 -14.0mg/dL セマグルチド 1.0mg 群 -12.3mg/dL プラセボ群 1.7mg/dL

表 8 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 5 試験^{62,87}

試験名	STEP-5 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	米国、カナダ、ハンガリー、スペイン、イタリア
対象集団 ⁸⁷	肥満に起因する健康障害を1つ以上有する肥満(BMI 30 kg/m ² 以上)、又は過体重(BMI 27 kg/m ² 以上)の成人
主な選択基準 ⁶²	● 18 歳以上 ● BMI が 30.0kg/m²以上、又は 27.0kg/m²以上で、以下の体重関連併存疾患のうち少なくとも 1 つ (治療中又は未治療)を有すること。すなわち、高血圧、脂質異常症、OSA、又は心血管疾患。 ● 自己申告による減量努力経験がある
主な除外基準 ⁶²	● 糖尿病や膵炎等の重大な代謝 ● 内分泌疾患 ● 肥満治療薬の服用 ● 外科手術歴がある ● 重度の精神疾患や自殺リスクを有する ● 重度心血管疾患の既往 ● 悪性腫瘍の既往 ● 腎機能低下を持つ者 ● 妊娠中、授乳中他の臨床試験参加中の女性 ● 治療薬に対する過敏症の疑い
介入方法の詳細 ⁶²	セマグルチド 2.4mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初期 4 週は 0.25mg から開始し、4 週ごとに 0.5mg、1.0mg、1.7mg、2.4mg へ段階的に増量。
比較対照の詳細 ⁶²	プラセボ
試験デザイン ⁸⁷	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁷	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁷	ベースラインから 104 週時の ● 体重変化率 ● 5%以上の体重減少を達成した割合
主な副次評価項目 ⁸⁷	ベースラインから 104 週時の ● 10%、15%以上の体重減少を達成した割合 ● ウエスト周囲径及び収縮期血圧の変化量
統計解析手法 ⁶²	MMRM 及び ANCOVA を用いて解析。
サンプルサイズ	● 304 例 (外国人) ● セマグルチド 2.4 mg 群 152 例 ● プラセボ群 152 例
フォローアップ期間	104 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 47.4 ± 11.0 歳 ● 女性 77.6% ● 白人 93.1% ● 体重 115.8 ± 14.9kg ● BMI 38.6 ± 7.0kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁷	ベースラインから 104 週時の ● 体重変化率 セマグルチド群 -15.2% プラセボ群 -2.6% ● 5%以上の体重減少を達成した割合 セマグルチド群 77.1%

試験名	STEP-5 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	プラセボ群 34.4%
主な副次評価項目の結果 62	ベースラインから 104 週時の ● 10%以上の体重減少を達成した割合 セマグルチド群 61.8% プラセボ群 13.3% ● 15%以上の体重減少を達成した割合 セマグルチド群 52.1% プラセボ群 7.0% ● ウエスト周囲径の変化量 セマグルチド群 -14.4cm プラセボ群 -5.2cm ● 収縮期血圧の変化量 セマグルチド群 -5.7mmHg プラセボ群 -1.6mmHg

表 9 追加的有用性の評価に用いた臨床研究(論文)の詳細表: STEP 8 試験⁶⁵

試験名	STEP-8 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	米国
対象集団	肥満 (BMI 30kg/m ² 以上) 又は過体重 (BMI 27kg/m ² 以上) で、体重関連の併存疾患を有する成人
主な選択基準	● 18 歳以上 ● BMI 30kg/m²以上、又は BMI 27kg/m²以上で併存疾患あり
主な除外基準	● 糖尿病の既往 ● 過去 90 日以内の GLP-1 受容体作動薬使用 ● 重大な内分泌疾患、心疾患等安全性上の懸念がある者
介入方法の詳細	セマグルチド 2.4mg を週 1 回皮下投与、又はリラグルチド 3.0mg を 1 日 1 回皮下投与。
比較対照の詳細	● リラグルチド 3.0mg 群 ● セマグルチドにマッチングしたプラセボ群 ● リラグルチドにマッチングしたプラセボ群
試験デザイン	ランダム化比較試験
盲検化法	オープンラベル
主要評価項目	ベースラインからの体重の変化率
主な副次評価項目	ベースラインからの体重減少率 10%以上、15%以上、20%以上を達成した割合
統計解析手法	MMRM 及び ANCOVA により解析。
サンプルサイズ	● 337 例 (外国人) ● セマグルチド 2.4mg 群 126 例 ● リラグルチド 3.0mg 群 126 例 ● プラセボ群 (2 群併合群) 85 例
フォローアップ期間	68 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 49.2 ± 13.3 歳 ● 女性 79.6% ● 白人 81.0% ● 体重 105.0 ± 24.6 kg ● BMI 37.7 ± 7.1 kg/m²
主要評価項目の結果	ベースラインから 68 週時の ● ベースラインからの体重変化率 セマグルチド群 -15.8% リラグルチド群 -6.4% プラセボ群(併合) -1.9%。
主な副次評価項目の結果	ベースラインから 68 週時の ● ベースラインから 10%以上の減量を達成した割合 セマグルチド群 70.9% リラグルチド群 25.6% ● ベースラインから 15%以上減量を達成した割合 セマグルチド群 55.6% リラグルチド群 12.0% ● ベースラインから 20%以上減量を達成した割合 セマグルチド群 38.5% リラグルチド群 6.0%

3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要

製造販売業者が日・米・欧等で薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験について、下記に示した。

表 10 薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験: SURMOUNT-1 試験 (再掲)

試験名	SURMOUNT-1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、日本、メキシコ、ロシア、台湾、米国
被験者の募集期間	2019 年 12 月 4 日から終了日記載なし (推定で 2020 年 10 月 9 日)
対象集団 ⁸⁵	BMI が 27kg/m ² 以上で高血圧、脂質異常症、OSA 若しくは心血管疾患のいずれかを有する、又は BMI が 30kg/m ² 以上の成人
主な選択基準 ⁸⁵	● 18 歳以上 ● 減量目的の食事療法の試行経験あり ● BMI が 30kg/m²以上、又は BMI が 27kg/m²以上で体重関連の併存疾患を有する(高血圧、脂質異常症、OSA、心血管疾患等)
主な除外基準 ⁸⁵	● 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の既往 ● 無作為割付前 3 か月以内の体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療 ● 3 か月以内の体重変動(±5kg 超) ● 内分泌疾患による肥満、単一遺伝子異常・症候性肥満 ● 慢性膵炎・急性膵炎の既往 ● 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腺腫症 2 型の既往・家族歴 ● 重度うつ病性障害等の精神疾患の既往 ● 自殺企図の既往
介入方法の詳細 ⁸⁵	チルゼパチド 5mg、10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初回 2.5mg から 4 週ごとに 2.5mg ずつ増量し、割り付け用量に到達 (最大 20 週)。
比較対照の詳細 ⁸⁵	プラセボ
試験デザイン ⁸⁵	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁵	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁵	投与 72 週時(チルゼパチド 10mg 及び 15mg 群) ベースラインからの ● 体重の平均変化率 ● 5%以上の体重減少達成割合
主な副次評価項目 ⁸⁵	ベースラインからの ● 体重の平均変化量 (20 週時:10mg と 15mg の併合群) ● 体重の平均変化率 (72 週時:5mg 群) ● 5%以上の体重減少達成割合 (72 週時:5mg 群) ● 体重変化率が 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合 (72 週時:10mg と 15mg 群) ● 腹囲の平均変化量 (72 週時:10 及び 15mg 群) ● SF-36v2 身体機能スコア変化量 (72 週時:10mg と 15mg の併合群) ● 脂質パラメータの平均変化率 (TG、non-HDL、HDL) (72 週時:5mg、10mg、15mg の併合群)

試験名	SURMOUNT-1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	● 空腹時インスリンの平均変化量 (72 週時:5mg、10mg、15mg の併合群) ● 収縮期血圧変化量(72 週時:5、10、15mg 併合群)
統計解析手法 ⁸⁵	主要及び主な副次評価項目は、efficacy estimand*に基づく解析を実施した。 経時的な連続変数の解析では反復測定混合効果モデル(mixed-effects models for repeated measures: MMRM)を用い、主要評価時点で目標値を達成した治験参加者の割合の解析では、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。 * efficacy estimand は、予定された 72 週間の全投与期間を通して無作為化割り付けされた投与を継続した治験参加者での食事療法・運動療法に加え、チルゼパチドを投与したときの、投与 72 週時点のプラセボに対する平均治療効果とした。
サンプルサイズ ⁸⁵	● 2517 例 (日本人及び外国人) (日本人 102 例) ● チルゼパチド 5mg 群 624 例 (日本人 24 例) ● チルゼパチド 10mg 群 628 例 (日本人 22 例) ● チルゼパチド 15mg 群 628 例 (日本人 29 例) ● プラセボ群 637 例 (日本人 27 例)
フォローアップ期間 ⁸⁵	72 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 44.9 ± 12.5 歳 ● 女性 67.5% ● 白人 70.6% ● 体重 104.8 ± 22.1kg ● BMI 38.0 ± 6.6 kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁵	投与 72 週時 ベースラインからの ● 体重の平均変化率 チルゼパチド 10mg 群 -21.9%、 チルゼパチド 15mg 群 -22.9%、 プラセボ群 -3.3% ● 5%以上の体重減少達成割合 チルゼパチド 10mg 群 96.4% チルゼパチド 15mg 群 96.3% プラセボ群 34.1%
主な副次評価項目の結果 ⁸⁵	ベースラインからの ● 体重の平均変化量 (20 週時) チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -13.2kg、 プラセボ群 -2.6kg ● 体重の平均変化率 (72 週時) チルゼパチド 5mg 群 -16.5% プラセボ群 -3.3% ● 5%以上の体重減少達成割合 (72 週時) チルゼパチド 5mg 群 90.3% プラセボ群 34.1% ● 体重の平均変化率が 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合(72 週時) チルゼパチド 10mg 群 10%: 86.1% 15%: 74.3%

試験名	SURMOUNT-1 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	20%: 56.8% チルゼパチド 15mg 群 10%: 90.2% 15%: 78.2% 20%: 64.0% プラセボ群 10%: 17.4% 15%: 7.3% 20%: 1.5% ● 腹囲の平均変化量 (72 週時) チルゼパチド 10 mg 群 -19.5cm チルゼパチド 15 mg 群 -20.0cm プラセボ群 -3.5cm ● SF-36 身体機能スコア (72 週時) チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 +4.1 プラセボ群 +1.8 ● 脂質関連指標、空腹時インスリン、収縮期血圧のベースラインからの平均変化率 (72 週時) トリグリセリド チルゼパチド 5mg、10mg、15mg の併合群 -27.6% プラセボ群 -6.4% non-HDL コレステロール チルゼパチド 5mg、10mg、15mg の併合群 -11.24% プラセボ群 -1.84% HDL コレステロール チルゼパチド 5mg、10mg、/15mg の併合群 7.92% プラセボ群 0.27% 空腹時インスリン チルゼパチド 5mg、10mg、/15mg の併合群 -5.52mIU/L プラセボ群 -1.14mIU/L 収縮期血圧 チルゼパチド 5mg、10mg、/15mg の併合群 -8.0mmHg プラセボ群 -1.2mmHg

表 11 薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験: SURMOUNT-2 試験 (再掲)

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	アルゼンチン、ブラジル、日本、台湾、インド、ロシア、米国
被験者の募集期間	2021 年 3 月 29 日から終了日記載なし (推定で 2022 年 10 月 18 日)
対象集団 ⁸⁵	2 型糖尿病を合併している BMI が 27kg/m ² 以上の成人
主な選択基準 ⁸⁵	● 18 歳以上 ● 自己報告で、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している ● 2 型糖尿病と診断されており、スクリーニング前 3 か月間一定した治療(食事療法／運動療法のみ又は DPP-4 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬を除く経口血糖降下薬で治療していても

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	よい)を受けており、スクリーニング時に HbA1c が 7%以上 10%以下 ● BMI が 27kg/m ² 以上
主な除外基準 ⁸⁵	● 1 型糖尿病 ● 無作為割付前 3 か月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療 ● スクリーニング前 3 か月以内に体重が 5 kg を超えて変化 ● 内分泌疾患による肥満、単一遺伝子異常、症候性肥満 ● 慢性膵炎の既往 ● 急性膵炎の既往 ● 甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腺腫 2 型の既往や家族歴 ● 重度うつ病性障害等の精神疾患 ● 自殺企図の既往
介入方法の詳細 ⁸⁵	チルゼパチド 10mg、15mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初回 2.5mg から 4 週ごとに 2.5mg ずつ増量し、割り付け用量に到達 (最長 20 週)。
比較対照の詳細 ⁸⁵	プラセボ
試験デザイン ⁸⁵	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁵	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁵	投与 72 週時 (用量別解析) : ベースラインからの ● 体重の平均変化率 ● 5%以上の体重減少達成割合
主な副次評価項目 ⁸⁵	投与 72 週時(用量別解析): ベースラインからの ● 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合 ● 腹囲の平均変化量 ● HbA1c が 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した割合 ● HbA1c 及び空腹時血糖の平均変化量 ● 収縮期血圧の平均変化量 ● 脂質(TG、HDL、non-HDL)の平均変化率
統計解析手法 ⁸⁵	主要及び副次評価項目は、efficacy estimand*に基づき解析を実施した。MMRM 及びロジスティック回帰分析を用いた。 efficacy estimand*: SURMOUNT-1 の統計解析手法を参照
サンプルサイズ ⁸⁵	● 912 例 (日本人及び外国人) (日本人 41 例) ● チルゼパチド 10 mg 群 302 例 (日本人 14 例) ● チルゼパチド 15 mg 群 303 例 (日本人 14 例) ● プラセボ群 307 例 (日本人 13 例)
フォローアップ期間 ⁸⁵	スクリーニング 3 週、投与 72 週、安全性後観察 4 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 54.2 ± 10.6 歳 ● 女性 50.7% ● 白人 75.7% ● 体重 100.7 ± 21.1kg ● BMI 36.1 ± 6.6 kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁵	投与 72 週時 ベースラインからの ● 体重の平均変化率 (%) チルゼパチド 10mg 群 -13.3%

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	チルゼパチド 15mg 群 -16.0% プラセボ群 -3.5% ● 5%以上の体重減少達成割合: チルゼパチド 10mg 群 82.1% チルゼパチド 15mg 群 87.6% プラセボ群 33.6%
主な副次評価項目の結果 85	投与 72 週時 ベースラインからの ● 10%、15%、20%以上の体重減少達成割合 チルゼパチド 10mg 群 10%: 63.1% 15%: 41.2% 20%: 21.9% チルゼパチド 15mg 群 10%: 71.0% 15%: 54.1% 20%: 34.4% プラセボ群 10%: 10.2% 15%: 3.1% 20%: 1.2% ● 腹囲の平均変化量 チルゼパチド 10mg 群 -11.4cm チルゼパチド 15mg 群 -13.9cm プラセボ群 -3.5cm ● HbA1c が 7%未満、6.5%以下、5.7%未満を達成した割合 チルゼパチド 10mg 群 7%未満: 90.72% 6.5%以下: 84.54% 5.7%未満: 51.20% チルゼパチド 15mg 群 7%未満: 90.44% 6.5%以下: 86.35% 5.7%未満: 54.95% プラセボ群 7%未満: 29.43% 6.5%以下: 15.60% 5.7%未満: 2.84% ● HbA1c の平均変化量 チルゼパチド 10mg 群 -2.22% チルゼパチド 15mg 群 -2.29% プラセボ群 -0.59% ● 空腹時血糖の平均変化量 チルゼパチド 10mg 群 -50.24mg/dL チルゼパチド 15mg 群 -53.22mg/dL プラセボ群 -9.34mg/dL ● 収縮期血圧の平均変化量 (用量併合解析) チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -7.1mmHg、 プラセボ群 -0.9mmHg

試験名	SURMOUNT-2 試験(国際共同第Ⅲ相試験)
	● 脂質指標 (TG、HDL、non-HDL) の変化率 (用量併合解析) トリグリセリド チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -28.6% プラセボ群 -5.8% HDL コレステロール チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 8.08% プラセボ群 1.06% non-HDL コレステロール チルゼパチド 10mg と 15mg の併合群 -6.54% プラセボ群 2.38%

表 12 薬事承認等を取得するにあたって実施した検証的試験: SURMOUNT-J 試験^{80,85}

試験名	SURMOUNT-J 試験(国内第Ⅲ相試験)
試験を実施した場所	日本
参加者の募集期間	2021 年 5 月 10 日から終了日記載なし(推定で 2022 年 1 月 1 日)
対象集団 ⁸⁵	BMI 27 kg/m ² 以上で 2 つ以上の肥満関連の健康障害を有する、又は BMI 35 kg/m ² 以上で 1 つ以上の肥満関連の健康障害を有する成人(225 例)。
主な選択基準 ⁸⁵	● 20 歳以上 ● BMI 27~35 kg/m²未満で 2 つ以上の肥満に関連する健康障害、又は BMI 35 kg/m²以上で下記の 1 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ➢ 耐糖能異常(空腹時血糖 110~125 mg/dL、又は 2 時間 OGTT 140~199 mg/dL)を有する ➢ 脂質異常症(空腹時トリグリセリドが 150 mg/dL 以上) ➢ 非アルコール性脂肪性肝疾患((MRI: magnetic resonance imaging、核磁気共鳴画像法) プロトン密度脂肪率による肝臓脂肪含有率が 5%以上) ● 自己報告により、体重を減少させるための食事の取り組みに 1 回以上失敗している
主な除外基準 ⁸⁵	● 糖尿病の既往 ● 糖尿病診断基準を満たす(OGTT 2 時間値$\geq$200 mg/dL 等) ● アルコール摂取量が、女性で 1 週間に 7 単位超(純アルコール 140 g)、男性で 1 週間に 10.5 単位超(純アルコール 210 g) ● 非アルコール性脂肪性肝疾患以外の急性又は慢性肝疾患のエビデンスを有する ● スクリーニング前 3 か月以内に体重が 5 kg を超えて変化 ● 肥満に対する内視鏡又は機器を用いた治療を受ける予定又は過去 6 か月以内にそのような機器の抜去 ● eGFR が、30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害 ● 臨床的に問題となる胃内容排出異常、又は胃腸の蠕動運動に直接作用する薬剤を常用 ● 急性膵炎又は慢性膵炎の既往歴 ● 甲状腺刺激ホルモン値が 0.4~6.0 μ IU/mL の範囲外

試験名	SURMOUNT-J 試験(国内第Ⅲ相試験)
	● 他の内分泌疾患により肥満が誘発されている、もしくは単一遺伝子の異常又は症候性の肥満の診断歴 ● 過去 2 年以内に活動性又は不安定なうつ病性障害(Major Depressive Disorder: MDD)又はその他重度の精神疾患の既往歴 ● 無作為割付前 3 か月以内に、急性心筋梗塞、脳血管障害(脳卒中)、不安定狭心症、うっ血性心不全による入院、又はコントロール不良の高血圧等の心血管症状の既往歴 ● ニューヨーク心臓協会心機能分類 IV 度のうっ血性心不全 ● 甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症候群 2 型の既往歴又は家族歴 ● 無作為割付前 3 か月以内に、体重の増加又は減少の要因となる薬剤投与もしくは治療を受けている
介入方法の詳細 ⁸⁵	チルゼパチド 10 mg、15 mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与。初期 2.5 mg から開始し、4 週ごとに 2.5 mg ずつ増量。最大 20 週で設定用量に到達。
比較対照の詳細 ⁸⁵	プラセボ
試験デザイン ⁸⁵	ランダム化比較試験
盲検化法 ⁸⁵	二重盲検法
主要評価項目 ⁸⁵	ベースラインから投与 72 週時の ● 平均体重変化率 ● 5%以上の体重減少を達成した割合
主な副次評価項目 ⁸⁵	ベースラインからの投与 72 週時 ● 肥満に関連する健康障害が改善した患者の割合 ● 耐糖能異常の改善を達成した患者の割合* ● 脂質異常症の改善を達成した患者の割合** ● 非アルコール性脂肪性肝疾患の改善を達成した患者の割合*** * スクリーニング時に耐糖能異常を有する患者のみ ** スクリーニング時に脂質異常症を有する患者のみ ***スクリーニング時に MRI により非アルコール性脂肪性肝疾患と診断された患者のみ
統計解析手法 ⁸⁵	主要評価項目は efficacy estimand に基づき解析し、MMRM の統計的手法により解析した。
サンプルサイズ ⁸⁵	● 225 例(日本人) ● チルゼパチド 10 mg 群:73 例 ● チルゼパチド 15 mg 群:77 例 ● プラセボ群:75 例
フォローアップ期間 ⁸⁵	4 週のスクリーニング期、72 週の投与期、4 週の安全性追跡期の計約 78 週
対象者の主な背景要因	● 平均年齢 50.8 ± 10.7 歳 ● 女性 40.9% ● 体重 92.0 ± 14.9 kg ● BMI 33.4 ± 4.4 kg/m²
主要評価項目の結果 ⁸⁵	ベースラインから投与 72 週時 ● 平均体重変化率 チルゼパチド 10 mg 群 -18.4% チルゼパチド 15 mg 群 -22.6% プラセボ群 -1.8%

試験名	SURMOUNT-J 試験(国内第Ⅲ相試験)
	● 5%以上の体重減少達成割合 チルゼパチド 10 mg 群 94.9% チルゼパチド 15 mg 群 96.9% プラセボ群 21.2%
主な副次評価項目の結果 85	ベースラインからの投与 72 週時 ● 肥満に関連する健康障害が改善した患者の割合 チルゼパチド 10 mg 群 70.0% チルゼパチド 15 mg 群 79.7% プラセボ群 11.1% ● 耐糖能異常の改善を達成した患者の割合 チルゼパチド 10 mg 群 92.50% チルゼパチド 15 mg 群 97.83% プラセボ群 28.00% ● 脂質異常症の改善を達成した患者の割合 チルゼパチド 10 mg 群 72.41% チルゼパチド 15 mg 群 81.08% プラセボ群 25.00% ● 非アルコール性脂肪性肝疾患の改善を達成した患者の割合 チルゼパチド 10 mg 群 69.49% チルゼパチド 15 mg 群 77.42% プラセボ群 9.84%

3.4 システマティックレビューのリサーチクエスション(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]

ゼップバウンドでは、2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者は、それぞれ別の臨床試験に組み入れられている。確定した分析枠組みに従い、費用対効果モデルでは両集団を含む単一集団として設定しているが、追加的有用性を検討する際には、2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者それぞれについて、該当する臨床試験を用いた間接比較を行った。間接比較の詳細については、    を参照。

a. 2 型糖尿病を合併していない肥満症に対する間接比較: SURMOUNT-1 試験⁷⁴ とセマグルチドの各試験(STEP1 試験、STEP5 試験、STEP8 試験)^{58,62,65}

● データの概要

肥満又は過体重に対するセマグルチドとの間接比較は、**3.2 システマティックレビューの結果**に基づき、ランダム化比較試験のエビデンスを用いて実施された。システマティックレビューで特定された研究のうち、セマグルチド又はチルゼパチドに関する報告が抽出され、実施可能性の評価に

用いられた。

- 実施可能性評価

チルゼパチドとセマグルチドの間接比較の実施可能性を評価した。具体的には、治療効果修飾因子 (Treatment Effect Modifiers: TEM) の特定、患者背景及び試験特性における異質性の検討、評価対象となる介入及び用量、解析に適した評価時点の検討、報告された estimand の評価、ならびにアウトカムの利用可能性とアウトカムの定義の確認が行われた。特定された研究のうち、STEP 1 試験、STEP 5 試験、STEP 8 試験による SURMOUNT-1 試験との比較が適格と判断された。女性患者及びヒスパニック系患者の割合にわずかな差はあるものの、臨床評価では、すべての研究における TEM の要約統計量において相対的な均質性が示唆された。アウトカムの定義や estimand を比較した結果、多くの臨床的に重要な有効性、安全性、Quality of Life (QOL) の評価項目について解析が実施可能であると判断された。

- 方法論

セマグルチドに関する各試験データを最大限活用するとともに、主となるセマグルチドの臨床試験 (STEP 1 試験) との包括的な解析を可能とするため、複数の解析が実施された。STEP 1 試験、STEP 5 試験、STEP 8 試験の結果をメタ解析し、標準的な Bucher 法を用いた間接比較を使用し、その推定値を SURMOUNT-1 試験のチルゼパチド 5mg、10mg、15mg の投与群と比較した。SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験の比較にも標準的な Bucher 法を用いた。さらに、両試験間の女性及びヒスパニック系患者の割合の差異が及ぼす影響を評価するため、SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験の比較においてマッチング調整による間接比較 (Matched Adjusted Indirect Comparison: MAIC) を実施した。主要なエンドポイントについて分析を実施した。これには体重のベースラインからの変化率 (%)、ウエスト周囲径及び BMI のベースラインからの変化量等の重要なアウトカムで実施され、treatment regimen estimand、efficacy estimand、又は安全性対象集団ごとに分析を実施した。

- 結果

- Bucher 法を用いた間接比較: SURMOUNT-1 試験とセマグルチド試験 (STEP 1、STEP 5、STEP 8) との比較

Treatment regimen estimand と efficacy estimand における有効性の評価項目について、10mg 及び 15mg のチルゼパチドは、セマグルチドの統合解析と比較して、体重、ウエスト周囲径、BMI のベースラインからの変化量において著しい改善が認められた。チルゼパチド 15mg は、その他の全ての有効性アウトカムにおいて一貫して著しい改善を示した。チルゼパチド 5mg は、有効性アウトカムにおいてセマグルチドと同等の結果を示した。安全性 (有害事象及び中止) の観点においても、チルゼパチドはセマグルチドと同様のプロファイルを示した。Treatment regimen estimand の間接比較では、試験全体の参加者集団を対象に、チルゼパチドとセマグルチドとの効果の差を評価し、efficacy estimand での間接比較では、試験期間を通じて治療を継続した患者に限定し、両薬剤の有効性を評価した。体重減少の目標値の達成等統計的有意性に若干の差異はあるものの、treatment regimen estimand の間接比較は、efficacy estimand での間接比較と同様の結論に達し、チルゼパチドとセマグルチドの相対的な差異を示した。

- Bucher 法を用いた間接比較: SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験との比較

有効性の評価項目では、10mg 及び 15mg のチルゼパチドがセマグルチドと比較して体重、ウエスト周囲径、BMI においてベースラインからの変化量で著しい改善を示し、チルゼパチド 15mg はその他の有効性の全評価項目でも一貫して著しい改善を示した。チルゼパチド 5mg は有効性の評価項目においてセマグルチドと同等の効果を示した。安全性 (有害事象及び中止) 及び生活の質 (QOL) の観点においても、チルゼパチドはセマグルチドと同様のプロファイルを

示した。treatment regimen estimand での間接比較は試験全体集団におけるチルゼパチドとセマグルチドの比較差を、efficacy estimand での間接比較は試験期間を通じて治療を遵守した患者群における差をそれぞれ検討した。体重減少の目標値の達成等統計的有意性に若干の差異はあるものの、treatment regimen estimand と efficacy estimand に関する間接比較は同様の結論に達した。

➤ マッチング調整された間接比較: SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験との比較

性別及び性別と人種の両方を調整したマッチング調整間接比較 (MAIC) は、Bucher 法による間接比較と概ね類似した結果を示した。一部の評価項目 (主に treatment regimen estimand) で、マッチング調整間接比較と Bucher 法を用いた間接比較で統計的有意性に若干の差異が認められた。

表 13 2 型糖尿病を合併していない肥満又は過体重の患者における間接比較結果 (efficacy estimand)

Category	Outcome	Outcome Measure	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW											
			Tirzepatide 5 mg QW				Tirzepatide 10 mg QW				Tirzepatide 15 mg QW			
			ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies
Weight loss	Weight CfB, kg	MD												
	Weight CfB, %	MD												
	≥5% weight loss	OR												
	≥10% weight loss	OR												
	≥15% weight loss	OR												
	≥20% weight loss	OR												
	Waist circumference CfB, cm	MD												
	BMI CfB, kg/m ²	MD												
Diabetes and glucose	HbA1c CfB, % (total population)	MD												

Category	Outcome	Outcome Measure	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW											
			Tirzepatide 5 mg QW				Tirzepatide 10 mg QW				Tirzepatide 15 mg QW			
			ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies
	)													
	FPG CfB, mg/dL	MD												
	Prediabetes with reversal	OR												
	Progression to T2DM	OR												
Lipids and cholesterol	Triglycerides CfB, %	MD												
	LDL CfB, %	MD												
	HDL CfB, %	MD												
	Total Cholesterol CfB, %	MD												
Blood pressure	SBP CfB, mmHg	MD												
	DBP CfB, mmHg	MD												
QOL	SF-36 physical	MD												

Category	Outcome	Outcome Measure	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW											
			Tirzepatide 5 mg QW				Tirzepatide 10 mg QW				Tirzepatide 15 mg QW			
			ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex vs STEP 1	MAIC Adjusting for Sex and Ethnicity vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies
	function score CfB													

Abbreviations: BMI, body mass index; CfB, change from baseline; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; ITC, indirect treatment comparison; LDL, low-density lipoprotein; MD, mean difference; OR, odds ratio; QOL, quality of life; QW, once per week; SBP, systolic blood pressure; SF, short-form health survey; T2DM, type 2 diabetes; TC, total cholesterol.

表 14 2 型糖尿病を合併していない肥満又は過体重の患者における安全性の間接比較結果

Category	Outcome	Outcome Measure	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW					
			Tirzepatide 5 mg QW		Tirzepatide 10 mg QW		Tirzepatide 15 mg QW	
			ITC vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies
Safety outcomes	Total GI AEs	OR						
	Severe GI AEs	OR						
	Nausea AEs	OR						
	All-cause discontinuations	OR						

Category	Outcome	Outcome Measure	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW					
			Tirzepatide 5 mg QW		Tirzepatide 10 mg QW		Tirzepatide 15 mg QW	
			ITC vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies	ITC vs STEP 1	ITC vs Pooled Semaglutide Studies
	Discontinuations due to lack of efficacy	OR						
	Discontinuations due to AEs	OR						

Abbreviations: AE, adverse event; GI, gastrointestinal; ITC, indirect treatment comparison; OR, odds ratio; QW, once per week.

● 結論

実施可能性の総合的な評価と集団間の均質性に関する臨床的な評価に基づき、適切な統計手法を適用した結果、厳密な比較が実施された。これらの解析は、肥満又は過体重患者における体重管理において、チルゼパチドがセマグルチドに対して臨床的な有効性と安全性を示すという強い証拠を示すと考えられる。セマグルチドを比較対象とした ITC (STEP 1 試験、STEP 5 試験、STEP 8 試験の統合解析)では、チルゼパチド 10mg と 15mg で多くの有効性指標において顕著な改善が示された。チルゼパチド 5mg ではセマグルチドと同等の有効性を示した。また、チルゼパチドはセマグルチドと同等の安全性プロファイルを示した。ただし、STEP 5 試験及び STEP 8 試験のデータが不足していたため、本解析では QOL は評価しなかった。

主要試験である SURMOUNT-1 と STEP 1 の比較では、チルゼパチド 10mg と 15mg はチルゼパチドに対し有効性の評価項目全体で著しい改善を示し、チルゼパチド 5mg はセマグルチドと同等の効果を示した。さらに、チルゼパチドの安全性及び QOL のプロファイルはセマグルチドと同等であると判断された。

SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験の比較において、実施した MAIC は、女性割合やヒスパニック割合の違いが結果に及ぼす影響を検討した。結果は概ね Bucher 法を用いた SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験との間接比較と同様の結果を示したが、一部のアウトカムでは統計学的有意性に差異が認められた。これにより、チルゼパチド 10mg 及び 15mg がセマグルチドより優れていること、チルゼパチド 5mg がセマグルチドと同程度であることは、両試験の患者構成に存在する差異に左右されず頑健であることが確認された。これらの包括的な結果は、複数の解析手法を通して、チルゼパチドが肥満又は過体重の成人に対する既存治療の代替手段となり得る臨床的に有効で安全な選択肢であるということを示している。

b. 2 型糖尿病を合併している患者の肥満に対する間接比較: SURMOUNT-2 試験⁷⁵ と STEP 2 試験⁵⁹ の間接比較

● データ概要

2 型糖尿病を合併している肥満又は過体重の患者に対する比較は、成人 2 型糖尿病を合併している患者を対象としたセマグルチド (STEP 2 試験) 及びチルゼパチド (SURMOUNT-2 試験) の無作為化比較試験の主要なエビデンスに基づいて実施した。

● 実施可能性評価

STEP 2 試験と SURMOUNT-2 試験の間接比較の実施可能性を評価した。具体的には、治療効果修飾因子の特定、患者背景及び試験特性における異質性の検討、評価対象となる介入及び用量、解析に適した評価時点の検討、報告された estimand の評価、ならびにアウトカムの利用可能性とアウトカムの定義の確認が行われた。

アジア系、白人、ヒスパニック系患者の割合にわずかな差異はあったものの、臨床評価により SURMOUNT-2 試験及び STEP 2 試験の両試験において治療効果修飾因子の要約統計量に相対的な同質性が認められ、Bucher 法による間接比較の実施が可能となった。アウトカムの定義や estimand を比較した結果、多くの臨床的に重要な有効性、安全性、QOL のアウトカムについて解析が実施可能であると判断された。

● 方法論

SURMOUNT-2 試験の 10mg 及び 15mg のチルゼパチドと、STEP2 試験の 2.4mg のセマグルチドを比較するため、標準的な Bucher 法を用いた間接比較を行った。主要なアウトカム(体重変化率 (%)、血糖アウトカム等)について解析を実施し、treatment regimen estimand、efficacy estimand で別々に実施した。

● 結果

有効性の評価項目では、セマグルチドと比較し、10mg 及び 15mg のチルゼパチド群において、

体重、ウエスト周囲径、BMIのベースラインからの変化量に著しい改善が認められ、チルゼパチド 15mg 投与群ではその他の全ての有効性の評価項目においても一貫した著しい改善が示された。安全性及び生活の質（QOL）アウトカムにおいても、チルゼパチドはセマグルチドと同等又はそれ以上のプロファイルを示した。

Treatment regimen estimand の間接比較と efficacy estimand での間接比較は、チルゼパチドとセマグルチドの相対的差異について同様の結果となった。一部のアウトカム(特に脂質及びコレステロール関連の評価項目)では、estimand 間で統計的有意性に差があり、treatment regimen estimand の方が efficacy estimand と比較して、チルゼパチドに有利な統計的有意がより多く観察された。ただし、両試験において各介入群とプラセボ群との差の大きさは、全般的に efficacy estimand の方が大きかった。

表 15 2 型糖尿病を合併している肥満又は過体重の患者における間接比較の結果 (efficacy estimand)

Category	Outcome	Outcome Measure	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW	
			Tirzepatide 10 mg QW	Tirzepatide 15 mg QW
Weight loss	Weight CfB, kg	MD		
	Weight CfB, %	MD		
	≥5% weight loss	OR		
	≥10% weight loss	OR		
	≥15% weight loss	OR		
	≥20% weight loss	OR		
	Waist circumference CfB, cm	MD		
	BMI CfB, kg/m ²	MD		
Diabetes and glucose	HbA1c CfB, %	MD		
	FPG CfB, mmol/L	MD		
Lipids and cholesterol	Triglycerides CfB, %	MD		
	LDL CfB, %	MD		
	HDL CfB, %	MD		
	Total Cholesterol CfB, %	MD		
Blood pressure	SBP CfB, mmHg	MD		
	DBP CfB, mmHg	MD		
QOL	SF-36 physical function score CfB	MD		

Abbreviations: AE, adverse event; BMI, body mass index; CfB, change from baseline; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; GI, gastrointestinal; MD, mean difference; OR, odds ratio; QoL, quality of life; QW, once per week; SBP, systolic blood pressure; SF, short-form health survey; T2DM, type 2 diabetes; TC, total cholesterol.

表 16 2 型糖尿病を合併している肥満又は過体重の患者における安全性の間接比較の結果

Category	Outcome	Tirzepatide versus Semaglutide 2.4 mg QW	
		Tirzepatide 10 mg OW	Tirzepatide 15 mg OW
Safety outcomes	Total GI AEs		
	Severe GI AEs		
	Nausea AEs		
	All-cause discontinuations		
	Discontinuations due to lack of efficacy		
	Discontinuations due to AEs		

Abbreviations: AE, adverse event; GI, gastrointestinal; QW, once per week.

● 結論

この間接比較は、2 型糖尿病を合併している患者における肥満又は過体重の治療において、セマグルチドと比較したチルゼパチドの臨床的有効性及び安全性に関する比較結果となる。2 型糖尿病を合併している患者を対象とした主要試験 SURMOUNT-2 試験と STEP 2 試験を、包括的に比較可能性を評価し、臨床的同質性の評価について適切な統計手法に基づき比較することで、より厳密な比較が実現した。15mg が最大の改善を示し、10mg 及び 15mg のチルゼパチドは、セマグルチドと比較して有効性の評価項目全般に渡り改善を示した。さらに、チルゼパチドの安全性及び生活の質（QOL）プロファイルは、セマグルチドと同等かそれ以上であることが確認された。これらの結果は、SURMOUNT-2 試験の結論を支持するものであり、チルゼパチドが 2 型糖尿病を合併している患者における肥満治療の既存治療法を代替する選択肢であることを示している。

3.9 追加的有用性の有無に関する評価

追加的有用性の有無に関する評価を下記に記載した。

対象集団	肥満症患者
介入	チルゼパチド + 食事療法・運動療法
比較対照	セマグルチド + 食事療法・運動療法
アウトカム	体重、ウエスト周囲径、BMI のベースラインからの変化、QOL
追加的有用性の有無	☒ 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()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☒ 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	ゼップバウンドでは、2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者は、それぞれ別の臨床試験に組み入れられている。確定した分析枠組みに従い、費用対効果モデルでは両集団を含む単一集団として設定しているが、追加的有用性を検討する際には、2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者それぞれについて、該当する臨床試験を用いた間接比較を行った。 ● 2 型糖尿病を合併していない肥満症に対する間接比較 肥満又は過体重患者における体重管理に関する間接比較において、Bucher 法を用いたチルゼパチド試験(SURMOUNT-1)とセマグルチド試験(STEP 1、STEP 5、STEP 8)を比較した結果、セマグルチドと比べてチルゼパチド 10mg 及び 15mg は主要な有効性評価項目で顕著な改善を示し、5mg はセマグルチドと同等の有効性を示した。安全性については、チルゼパチドはセマグルチドと同等の安全性プロファイルを示した。さらに、主要試験であるセマグルチドの STEP 1 とチルゼパチドの SURMOUNT-1 を、Bucher 法及び背景因子を調整した MAIC 法で比較した結果、チルゼパチド 10mg 及び 15mg は主要な有効性評価項目で顕著な改善を示し、5mg はセマグルチドと同等の有効性を示した。安全性及び生活の質(QOL)においても、チルゼパチドはセマグルチドと同等のプロファイルを示した。 ● 2 型糖尿病を合併している肥満症に対する間接比較 2 型糖尿病を合併している患者における肥満又は過体重の治療に関する間接比較において、Bucher 法を用いて STEP 2 試験と SURMOUNT-2

	試験を比較した結果、セマグルチドと比べてチルゼパチド 15mg が最大の改善を示し、10mg 及び 15mg は主要な有効性評価項目で改善を示した。さらに、チルゼパチドの安全性及び QOL プロファイルは、セマグルチドと同等かそれ以上であることが確認された。
--	--

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

本剤の保険適用となる疾患は以下の通りである。

● 肥満症

- 最新の診療ガイドラインの診断基準に基づき、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれか1つ以上の診断がなされ、かつ以下のいずれかを満たす患者であること。
 - ◇ BMI が 27kg/m^2 以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害（注1）を有する。
 - ◇ BMI が 35kg/m^2 以上
- （注1）肥満に関連する健康障害
 - （1）耐糖能障害（2型糖尿病・耐糖能異常等）（2）脂質異常症（3）高血圧（4）高尿酸血症・痛風（5）冠動脈疾患（6）脳梗塞（7）非アルコール性脂肪性肝疾患（8）月経異常・不妊（9）OSA・肥満低換気症候群（10）運動器疾患（11）肥満関連腎臓病

本剤の最適使用推進ガイドラインに則り、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病並びに肥満症に関する最新の診療ガイドラインを参考に、適切な食事療法・運動療法に係る治療計画を作成し、本剤を投与する施設において当該計画に基づく治療を6か月以上実施しても、十分な効果が得られない場合に使用される。また、投与対象となる患者は、食事療法について、この間に2か月に1回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受ける。また、本剤を投与する施設において合併している高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病に対して薬物療法を含む適切な治療が行われていること、本剤で治療を始める前に高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれか1つ以上に対して適切に薬物療法が行われていることが条件である。

すなわち、本剤による治療を受ける患者は、まず最適使用推進ガイドラインで規定された6か月以上の食事療法・運動療法を実施し、その結果、十分な治療効果が得られなかった状態であり、本分析におけるシミュレーションは、6か月の食事療法・運動療法を実施した後、薬物による治療が開始されるところからスタートする。分析において、薬物による治療は、それぞれの最適使用推進ガイドラインに従い、原則、投与中止・終了条件に合致するまで実施される想定とした。

4.1.2 費用対効果の算出方法

本分析では、肥満症患者に対するチルゼパチドと食事・運動療法の費用対効果を評価するために、患者レベルのシミュレーションモデル（Individual Patient Simulation: IPS）を構築した。本費用対効果モデルは、肥満治療領域における既存の費用対効果モデル（Cost-Effectiveness Models: CEMs）及び先行するグローバルモデルに基づき、日本人集団の臨床的特徴及び医療環境を反映するように設計されている。

IPSモデルは、各患者の個別履歴を追跡可能であり、肥満治療において長期的な健康アウトカムや治療中止の影響を動的に捉えることができる。本費用対効果モデルでは、仮想的な患者集団（例：1,000人）を設定し、年齢、性別、BMI等のベースライン特性を分布から抽出したうえで、各患者の体重変化、治療中止、合併症発生、死亡等のイベントをシミュレーションした。これにより、個々の患者の経過を時間の経過とともに追跡し、集団全体としての平均的な費用及び効果を算出している。

セクション 3.9 追加的有用性の有無に関する評価の結果に基づき、費用効果分析を下記の通り実施した。

表17にモデルの概要、図3に分析モデルの構造を示す。

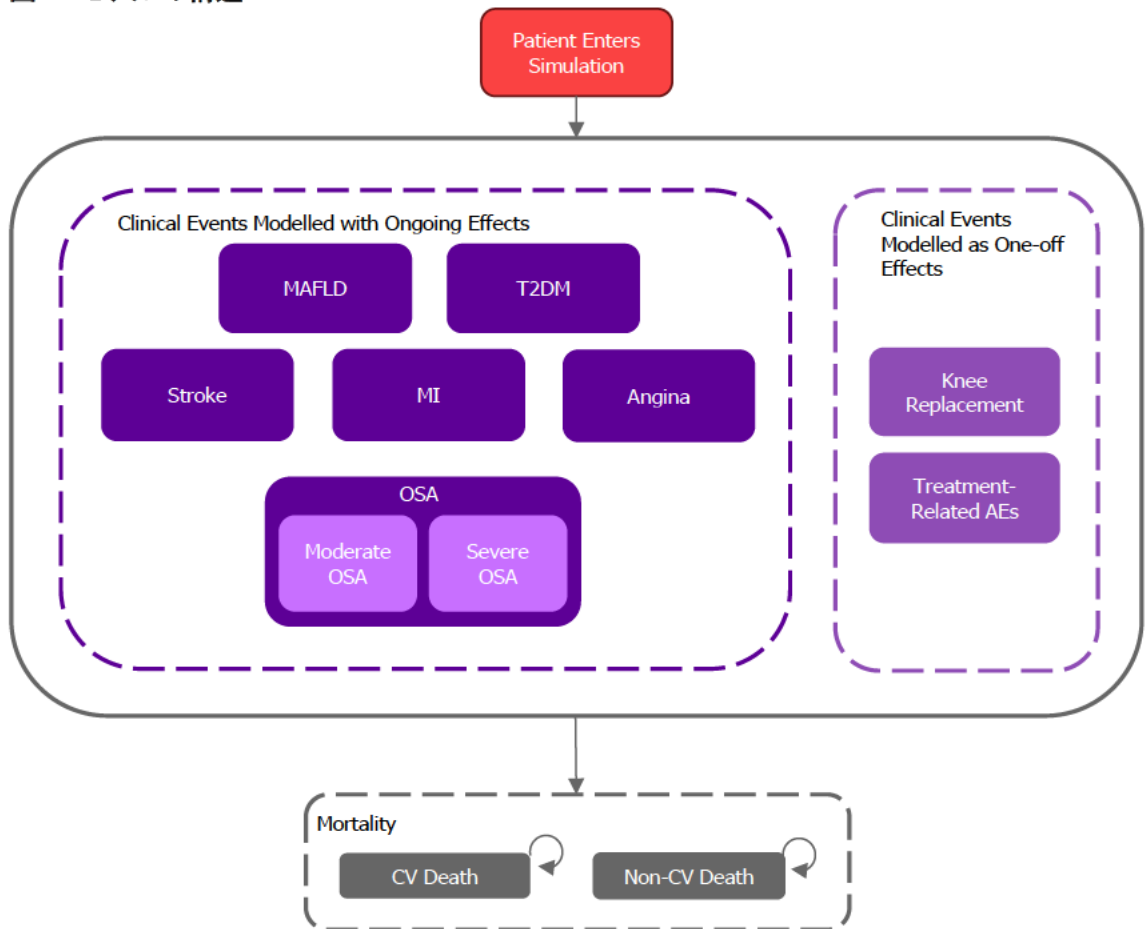
表 17 モデルの概要

構成要素	詳細	理由
モデルデザイン	患者レベルのシミュレーションモデル	患者レベルのシミュレーションモデル（IPS）は、患者の履歴を追跡することを可能にし、長期的な影響を持つイベントや治療中止をモデル化することを容易にする。 本モデルの構造は、既存の肥満治療における費用対効果モデル（CEM）で用いられているモデル構造と方法論を考慮に入れて構築され、既存の文献における先行事例に基づくアプローチを検討した。 モデルに組み込むアウトカム及び代替エンドポイントは、社内の専門家（臨床医）との議論を通じて設定され、その後、外部専門家に検討を依頼し確認された。これらの代替エンドポイントの組み込みの可能性についても、既存の文献のレビューを通じて検討した。
分析の立場	公的医療の立場	HTA ガイドライン ²¹ に基づき、基本分析の立場は公的医療の立場とした。
対象集団	肥満症*患者 *高血圧、脂質異常症又は 2 型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMI が 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 35 kg/m² 以上 **肥満に関連する健康障害: 1)耐糖能障害(2 型糖尿病・耐糖能異常等) 2)脂質異常症 3)高血圧 4)高尿酸血症・痛風 5)冠動脈疾患 6)脳梗塞・一過性脳虚血発作 7)非アルコール性脂肪性肝疾患 8)月経異常・女性不妊 9)OSA・肥満低換気症候群 10)運動器疾患(変形性関節症:膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症) 11)肥満関連腎臓病	本分析においては、SURMOUNT-1 試験と SURMOUNT-J 試験で対象集団の組み入れ条件が一部異なるものの、主要なアウトカム（体重減少率等）の結果に大きな差異は認められていない。今回の費用対効果分析では 2 型糖尿病の患者を含めた評価が必要であり、SURMOUNT-J 試験には 2 型糖尿病の患者が含まれていないこと、また比較対照であるウゴビーの試験は他社治験であり、評価に必要となる部分集団の結果や症例数が限られていることから、本分析では、国際共同試験（SURMOUNT-1、SURMOUNT-2）のデータを組み合わせた間接比較や MAIC 等の手法を採用することが、現時点で最も公平かつ実用的な方法であり、科学的妥当性・実務的観点の双方から最適なアプローチと考えた。ただし、患者背景は SURMOUNT-J 試験の患者背景と一致させ、日本人に合わせた分析となるように設定した。⁸⁸
対象国	日本	グローバルの費用対効果モデル（CEM）を SURMOUNT-J のデータを用いて日本の状況に合わせて適応した。
分析期間	最大 80 歳までを想定	肥満が慢性疾患であること、及びその多くの合併症が慢性かつ進行性であることを考慮し設

構成要素	詳細	理由
		定した。より短い期間（80 年未満）はシナリオとして検討可能である。
サイクル	4 週間（1-2 年目） 1 年間（3 年目以降）	半サイクル補正（half-cycle correction）を適用した。 初期治療期間においてサイクルを短く設定することにより、治療効果及び治療中止を正確に追跡できる。初期治療期間後は、1 年のサイクルが、合併症の発症率及び疾患の進行を捉えるうえで適切であり、計算上の複雑性とのバランスも取れると判断した。
割引率	2%	HTA ガイドライン ²¹ に基づき、割引率は費用、効果ともに年率 2%とした。

略語：BMI: body mass index; CEM: cost-effectiveness model; HTA: health technology assessment; IPS: individual patient simulation; OSA: obstructive sleep apnoea.

図 3 モデルの構造



Footnote: Dark purple boxes correspond to complications with ongoing effects (T2DM, stroke, MI, angina, OSA, MAFLD) which are expected to affect patients’ costs, utility and/or mortality risk for more than one model cycle. Light purple boxes represent clinical events or complications (knee replacement, treatment related AEs, bariatric surgery) that are modelled as one-off events, and only affect costs and utility in the cycle in which they occur. Grey boxes represent death states (CV death or non-CV death); patients can die at any time. Arrows indicate permitted events in the model.

Abbreviations: AE: adverse events; CV: cardiovascular; IPS: individual patient simulation; MI; myocardial infarction, MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; OSA: obstructive sleep apnoea; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

4.1.3 モデルで使用した仮定
モデルで使用した仮定を下記に記載した。

表 18 構造上の仮定

仮定	設定根拠等
モデルに含める合併症は、2 型糖尿病、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、OSA、膝関節置換術であった。代謝異常関連脂肪肝（MAFLD）はシナリオ分析に加えた。	関連文献のレビューと臨床的知見に基づき、モデルに組み込む上で臨床的又は経済的に最も関連性の高い合併症であると判断した（詳細は■■■■を参照）。

仮定	設定根拠等
試験期間中全ての有効性エンドポイントは線形的な変化を想定してモデル化した。	関連試験から入手可能な有効性エンドポイントのデータは、限られた時点のみであったため。試験期間中のエンドポイントの変化率を変化させた場合の結果への影響は最小限と予想される。この仮定は、有効性エンドポイントの変化が全て試験追跡の開始時又は終了時に発生すると仮定した極端なケースで検討された。さらに、有効性エンドポイントのモデルインプット情報は、費用対効果モデル（CEM）が特定のインプット情報に対して示す感度を実証するために決定論的感度分析で変更し結果への影響を検討した。
試験追跡期間終了後、有効性エンドポイントに関連した効果は、実薬群において一定に維持される。	この仮定は「中立的」と見なされており、肥満症に対するセマグルチドの SELECT 試験及び SURMOUNT-1 試験（3 年間追跡）の長期データが持続的な体重減少を示しており、この傾向は他のエンドポイントにも適応すると想定される。 54, 89
治療中止後、有効性エンドポイントの効果はベースライン値に戻る。その後は自然な増加により体重は増加する。その他のエンドポイントの効果は一定に維持される。	臨床的見解及び STEP-1 試験延長研究ならびに SURMOUNT-4 データの結果に基づき、治療中止後の治療効果の長期的な維持は期待されない。 ^{90, 91} 確率的感度分析においては、これらのコスト水準を変動させて影響を評価している。
BMI に関連する追加的な死亡リスクはモデルに組み込まれている。	肥満患者の死亡率は、併存疾患の有無にかかわらず、一般人口より高いと想定される。これは外部の医学専門家により検討済みである。 ⁹⁰
2 型糖尿病、OSA、膝関節置換術、狭心症に関連する追加死亡リスクはモデルに含まれていない。	これらの事象に直接関連する死亡率は低いと想定される。さらに、BMI 関連死亡リスクの適用により、これらの事象による死亡が二重計上(double count) されるリスクがある。また、臨床的見解に基づき、狭心症は患者の直接的な死因とは見なされない。追加死亡リスクには、2 型糖尿病、肥満手術、膝関節置換術、狭心症は含めていない。 ⁹⁰
モデルでは「軽度の OSA」を明示的に区分せず、「OSA なし」に含めて間接的に考慮する。	軽度の OSA の過少診断が多い現状を反映した。中等度及び重度の OSA で認められるチルゼパチドの治療効果は、軽度の OSA でも同様に存在すると予想されるが、これは本モデルに反映されていないため、保守的な仮定と考えられる。
SURMOUNT-OSA 試験から得られた体重変化は、無呼吸低呼吸指数（Apnea-Hypopnea Index: AHI）に直接的かつ比例的な影響を与え、他の薬物療法にも同様に適用される。	分析期間中の体重変化に基づく OSA の重症度の調整を可能とする。（詳細は■■■■を参照） このアプローチは、肥満と OSA を併発する患者における意図的な体重減少が OSA の重症度の改善をもたらすことを示した最近のメタ分析に基づく。 ⁹²

仮定	設定根拠等
	定的であるため、探索的分析では費用対効果推計値への影響は軽微と確認されている。
インクレチン治療を受けており、HbA1c 値が正常範囲(<5.7%) ⁷⁴ にある患者は、新たに2型糖尿病を発症しない。	インクレチン製剤は2型糖尿病治療薬であり、インクレチン製剤を投与される患者はHbA1cがコントロールされていると想定するのが妥当である。この仮定は臨床的検討に基づく。さらに、減量手術等の大幅な体重減少を伴う介入が、2型糖尿病の発症率を持続的に長期的に低下させることを示すエビデンスがある。機序は異なるが体重減少と治療遵守が維持される限り、糖尿病リスクの長期的な低下効果の持続を裏付ける。 ^{111,112,113} チルゼパチドの長期の実臨床でのデータが不足しているため、糖尿病関連イベントの長期発生率を過小評価しないよう、モデルの予測アウトカムを減量手術のデータと比較してベンチマークした。なお、本モデルはインクレチン治療下でもHbA1cが目標値に達しない一部の患者については、モデル内で治療中止又はリスク方程式による2型糖尿病発症リスクの継続的評価を行うよう組み込まれている。
2型糖尿病の治療を段階的に強化していく経路に、インスリン治療は含まれていない。	この決定は医学専門家との協議に基づくものであり、インスリンは通常、GLP-1受容体作動薬が無効又は禁忌となった後、より進行した段階で使用されることが確認された。GLP-1受容体作動薬以降にインスリンをモデルで考慮することは理論的には可能だが、実臨床においては、導入タイミングに大きなばらつきがあるため、一貫した移行点を定義することは難いためモデルでは除外している。なお、インスリンを除外することは保守的な仮定である。インスリン(高コスト治療であるため)は、セマグルチド群においてチルゼパチド群よりも多くのコストを発生させる可能性があり(T2DMの発症率がわずかに高いため)、チルゼパチドに関連するコスト削減は過小評価されている可能性がある。
インクレチン系治療中の2型糖尿病を合併している患者はGLP-1受容体作動薬を併用しない。	GLP-1受容体作動薬はインクレチン系治療の一部であるため、モデル内で効果や費用の二重計上をしないようにするためである。

略語: BMI: body mass index; HCRU: healthcare resource use; HbA1c: glycated haemoglobin A1; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; OSA: obstructive sleep apnoea.

表 19 インプット情報に対する仮定

仮定	設定根拠等
モデルの基本分析（ベースケース）では、全ての治療効果は、2 型糖尿病を合併していない患者データは SURMOUNT-1 試験と STEP 1 試験の間で実施された MAIC（性別と人種による調整）の維持用量 10mg のデータ、2 型糖尿病を合併している患者データは SURMOUNT-2 試験と STEP 2 試験の間で実施された維持用量 10mg との Bucher 法による間接比較の結果に基づいており、患者のベースラインの 2 型糖尿病合併有無に従って参照され、1 つの集団として分析される。^{114,115}	本モデルの対象集団は日本人であるが、SURMOUNT-1 vs STEP 1 の MAIC は海外データを含む解析であるが、SURMOUNT-J vs STEP 6（日本人データを含む比較）を用いたより、結果の歪み(distortion) は少なかった。これは、STEP 6 試験が 2 型糖尿病を合併している患者を含む混合集団であったことに起因する。
基本的に、患者のベースライン特性は、可能な限り SURMOUNT-J 試験の全集団に整合させて設定された。もし入力値が SURMOUNT-J から得られない場合は、SURMOUNT-1 のデータを用いるか、その変数が使用されている リスク方程式の導出コホート (derivation cohort) に合わせて設定した。^{74,115} ただし、SURMOUNT-J 以外 のデータを用いる場合、人種・民族については、中国人と仮定した。	人種・民族を除くその他の患者特性に関しては、SURMOUNT-J 試験の全集団が、チルゼパチド治療の対象集団を最も適切に代表していると判断された。^{74,115}
モデルでは、全ての治療はあらかじめ設定された中止ルール [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] が適用される場合のみ治療を中止し、それ以外の場合無期限に継続される。	この設定は、日本の最適使用推進ガイドラインと整合している。 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
年間の医療資源使用の費用には処方薬、外来受診、栄養指導が考慮されている。	いずれの治療群においても、医療資源使用の単位当たりの費用は同値であると仮定している。 モデルでは、感度分析の範囲に処方薬・外来受診・栄養指導以外の費用は含まれていない。決定論的感度分析及び確率的感度分析においては、これらのコスト水準を変動させて影響を評価している。
治療中止後及び治療効果減弱後の自然な体重変化は、Ara ら（2012 年）で報告された傾向に基づいて設定されている。¹⁰⁴	モデルのこれらの入力値の参考候補として、Katsoulis ら（2021）と Iyen ら（2021）のデータも検討された。しかし、Katsoulis らの結果は「25 歳以上かつ BMI 40 以上の人は全員が時間経過とともに体重を減らす」という、非現実的な仮定を含んで

仮定	設定根拠等
	おり、表面妥当性に欠けると判断された。また、Iyenらのデータは年齢要因しか考慮していないのに対し、Araら（2012）は年齢・性別・2型糖尿病の有無を考慮しているため、より信頼性が高いと評価された。 以上より、最終的に Araら（2012）の報告が最も適切なデータソースとして採用された。 モデルには、自然な体重変化の入力値を、下記のデータソースに合わせる設定が含まれている。 Katsoulis et al. 2021¹¹⁶ Iyen et al. 2021¹¹⁷
モデルでは、チルゼパチド及びセマグルチドの投与費用を、患者がペン型の自己注射デバイスを使って自分で注射する想定で計算している。	これらの薬剤は本来、ペン型自己注射デバイスによる投与を前提としているが、一部の市場では、ペン型が入手できず、手動式の注射針（シリンジ）を使用しなければならない場合がある。 日本では診療費・薬剤費以外の投与コストは発生しないと設定されている。モデル上では、投与方法を「ペン」又は「針」のいずれかにユーザーが選択できる設定が可能となっているが、日本の設定ではどちらを選択しても投与コストは0円としている。
本モデルではベースライン時点において、一定割合の患者がOSA、代謝異常関連脂肪性肝疾患（MAFLD）、及び既往の心血管疾患を有している。これらの割合は、SURMOUNT-J試験の患者特性に基づいている。	この設定は、SURMOUNT-J試験の患者特性に基づくものであり、より高い妥当性を有し肥満診断時にOSAが既に存在している可能性が高いという臨床実態現実を反映している。各合併症のベースライン有病率は確率的感度分析及び決定論的感度分析で変動させて影響を評価した。
血糖正常群及び高血糖群におけるHbA1cのefficacy estimandはMAIC解析に基づく場合、treatment regimen estimandと同等である。	これらのエンドポイントでは、efficacy estimandを用いたMAICを実施するのに必要な対照群データが得られなかったため、treatment regimen estimandによる結果を採用した。なお、これらの有効性のインプット情報は確率的感度分析及び決定論的感度分析で変動させて影響を評価した。
重度のOSAの費用データは、患者が陽圧呼吸療法（PAP療法）を使用し、中等度のOSAを有する患者はPAP療法を使用していない。	日本におけるOSAの重症度の定義とは完全には合致していないが、臨床実態とは概ね整合している。OSAの費用は確率的感度分析及び決定論的感度分析で変動させて影響を評価した。
腎臓病（ネフロパシー）に関連する費用は、発症から8年後に適用される。これは、慢性腎臓病（CKD）を発症して	この仮定は既存文献に基づいており、一般的にCKDを有する患者はステージ3bで約5年、ステージ4で約4.2年を過ごすと言われている。一方、血糖コ

仮定	設定根拠等
から腎不全に至るまでの平均期間を反映している。	ントロールが不十分な 2 型糖尿病を合併している患者では疾患進行が速く、その期間は約 1.4 年短縮されるとされるため、Stage 3b から 4 を経て腎不全に至るまでの平均期間は約 8 年と推定される。 ¹⁶⁷ 腎不全に至る前の CKD を有する患者にも一定の医療費は発生するものの、その金額は比較的小さいため、保守的な仮定としてこれらの費用はモデルでは考慮していない。

略語: BMI: body mass index; CKD: Chronic Kidney disease; HCRU: healthcare resource use; HbA1c: glycated haemoglobin A1c; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; PAP: positive airway pressure; OSA: obstructive sleep apnoea.

4.1.4 モデルで使した健康状態の定義

4.1.2 費用対効果の算出方法に記載した。

4.2 分析で使したパラメータ

費用対効果分析で使したパラメータは下記の通りである。

表 20 患者背景

パラメータ	平均 (標準誤差)	出典
年齢 (歳)		
性別 (女性の割合)		
体重 (kg)		
身長 (m)		
BMI (kg/m ²)		
収縮期血圧(mmHg)		
総コレステロール (mg/dL)		
血糖コントロールが正常範囲にある人の HbA1c レベル(%)		
糖尿病予備群の HbA1c レベル (%)		
糖尿病予備群(%)		
HDL (mg/dL)		
空腹時血糖 (mg/dL)		
高血圧 (%)		
eGFR (ml/min/1.73 m ²)		
トリグリセリド (mg/dL)		
多嚢胞性卵巣症候群 (女性の患者の割合)		
高血圧治療 (%)		
COPD (%)		

パラメータ	平均 (標準誤差)	出典
甲状腺機能低下症(%)		
妊娠糖尿病(%)		
全身性エリテマトーデス(%)		
先端巨大症 (%)		
拡張期血圧 (mmHg)		
勃起不全 (%)		
ASCVD (%) ⁺		
MAFLD (%)		
ステロイド薬の使用割合 (%)		
スタチン(プラバスタチン)の使用割合 (%) (参照)		
OSA (%)		

略語: BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CSR: clinical study report; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycated haemoglobin A1; HDL: high-density lipoprotein; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease.

SURMOUNT-J における BMI 分布を適切に再現するため、

2 型糖尿病を合併している集団について、費用対効果モデルでは 2 型糖尿病集団の患者背景を用いた。表 21 に、2 型糖尿病集団の患者背景を示す。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

本割合 [REDACTED] を、本剤で治療される肥満症の患者における「2 型糖尿病を合併している肥満症の患者」の割合として使用する。

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

主要・副次エンドポイント (Primary・Secondary endpoints)

治療効果は、1 つの主要エンドポイント（ベースラインからの体重変化率）と、4 つの副次エンドポイント（収縮期血圧、HDL コレステロール、総コレステロール、HbA1c）によりモデル内で評価される。

さらに、サイクルごとの総合的な治療中止率も治療効果に関連しており、上述のそれぞれの項目についても検討した。

CEM で利用可能な有効性データの出典は、2 型糖尿病を合併していない患者については SURMOUNT-1 対 STEP-1 の MAIC (性別と人種を調整)、2 型糖尿病を合併している患者については SURMOUNT-2 対 STEP-2 の ITC (Bucher 法) としている。このデータソースでは、estimand (treatment regimen estimand と efficacy estimand) に基づいてさらに区別される。

2 つの estimand の結果は規制当局への申請時に提供された。efficacy estimand は欧州医薬品庁 (EMA) 及び英国医薬品医療製品規制庁 (MHRA) への申請における主要データソ

ースとされた一方、treatment regimen estimand は米国食品医薬品局（FDA）への申請時に優先的に採用された。

SURMOUNT-1 対 STEP-1 の MAIC におけるエンドポイントに関する efficacy estimand 及び全対象集団を反映する treatment regimen estimand のデータを表 23 及び表 24 に示す。また、SURMOUNT-2 対 STEP-2 のエンドポイントに関する efficacy estimand のデータを表 25 に示す。チルゼパチド 10mg とセマグルチド 2.4mg の比較で統計的有意差が認められなかったエンドポイントについては、日本の HTA のガイダンスに沿い、両群に共通の平均値を適用した。

表 23 各エンドポイントのベースラインからの変化量もしくは変化率（全集団、efficacy estimand、SURMOUNT-1 試験と STEP-1 試験の MAIC 比較）

薬剤	時点 (週)	変化率 体重 (%)		変化量 SBP (mmHg)		変化率 HDL コレステロール (%)		変化率 総コレステロール (%)		出典
		Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	
チルゼパチド (10.0 mg)	72									
セマグルチド (2.4 mg)	68									

略語: CrI: credible interval; HbA1c: glycated haemoglobin A1c; HDL: high-density lipoprotein; NMA: network meta-analysis; SBP: systolic blood pressure.

表 24 各エンドポイントのベースラインからの変化 (全集団、treatment regimen estimand、SURMOUNT-1 試験と STEP-1 試験の MAIC 比較)

薬剤	時点 (週)	変化率 体重 (%)		変化量 SBP (mmHg)		変化率 HDL コレステロ ール (%)		変化率 総コレステロール (%)		変化量 血糖値正常型 の患者の HbA1c (%)*		変化量 前糖尿病の患者 の HbA1c (%)*		出典
		Mean	95% CrI	Mea n	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	
チルゼパチド (10.0 mg)	72													
セマグルチド (2.4 mg)	68													

略語: CrI: credible interval; HbA1c: glycated haemoglobin A1c; HDL: high-density lipoprotein; NMA: network meta-analysis; SBP: systolic blood pressure.

表 25 各エンドポイントのベースラインからの変化量もしくは変化率（全集団、efficacy estimand、SURMOUNT-2 試験と STEP-2 試験の Bucher 法による比較）

薬剤	時点 (週)	変化率 体重 (%)		変化量 SBP (mmHg)		変化率 HDL コレステロール (%)		変化率 総コレステロール (%)		変化量 HbA1c (%)		出典
		Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	
チルゼパチド (10.0 mg)	72											
セマグルチド (2.4 mg)	68											

略語: CrI: credible interval; HbA1c: glycated haemoglobin A1c; HDL: high-density lipoprotein; NMA: network meta-analysis; SBP: systolic blood pressure.

OSA

ベースライン時点で OSA を有する患者は、OSA の重症度別に分類されており（表 26 参照）、この分布は Burgess ら（2013）による集団データに基づいている。¹²¹

同研究はオーストラリアで 2007～2008 年に実施されたもので、BMI が 30 kg/m² 超又は 2 型糖尿病・高血圧・虚血性心疾患のいずれかを有する 1,157 名の患者を対象としている。この研究は、肥満及び一つ以上の併存疾患を有する患者に焦点を当てており、本モデルの対象集団との関連性が高い。

他のデータソースも検討した。例えば Leong ら 2013¹²²や、OSA に関する NICE ガイドラインで報告された研究等¹³⁶である。しかし、それらのコホートはより重度の肥満（例：BMI ≥ 40、又は BMI ≥ 35 kg/m² かつ合併症 1 つ以上）もしくは一般集団であったので、日本の状況に適したデータは他に確認されなかった。

各 OSA カテゴリーの患者には、ベースライン時点の無呼吸低呼吸指数（Apnoea-hypopnea index: AHI）が割り当てられており（表 26 参照）、この値は Burgess ら（2013）の研究（OSA を有しない）及び SURMOUNT-OSA 試験（中等度～重度の OSA）から得られたデータに基づいている。シナリオ分析では、ベースライン時の AHI を Burgess et al. 2013 のデータのみを用いて設定している。¹²¹

表 26 OSA カテゴリー別の初期患者分布及び無呼吸低呼吸指数の設定

インプット		OSA を有しない	中等度の OSA	重度の OSA	出典
患者割合（%）		-	52.30	47.70	Burgess et al. 2013 ¹²¹
ベースライン時の AHI（回/hr）	SURMOUNT-OSA 試験（基本分析）				
	Burgess et al. 2013（シナリオ分析）	2.37	20.34	52.18	Burgess et al. 2013 ¹²¹

略語：OSA: obstructive sleep apnoea; AHI: Apnoea-hypopnea index.

OSA の発症及び寛解

OSA の発症及び寛解を推計するための数式は、SURMOUNT-OSA 試験から導出されたものであり、患者のベースライン時点の AHI とベースラインからの BMI 変化量との関係を用いて構築されている。2 つの試験それぞれから得られた多項ロジスティック回帰式（multinomial equations）を、各試験の被験者数で重み付けして統合し、単一の確率推計式を作成した。モデルで使用されている係数は表 27 に示されており、以下の式を用いて確率に変換される。



これらの確率により、患者がモデルの評価期間を通じて OSA の健康状態（中等度・重度・なし）の間をどのように遷移するかが決定される。OSA を有する患者は、OSA の重症度に応じて異なる医療費及び生活の質への影響を受ける。

表 27 BMI 変化量に基づく AHI 変化量の算出式係数

略語: OSA: obstructive sleep apnoea; AHI: apnoea-hypopnea index; BMI: body mass index; SE: standard error.
Source: Eli Lilly Data on File. 2025.

治療の中止

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

治療中止ルール

基本分析では、治療中止ルール (treatment stopping rule) が設定されており、治療はそれぞれの最適使用推進ガイドラインに従い、最大治療可能期間の終了時点、すなわち、チルゼパチド 10mg では 72 週、セマグルチド 2.4mg では 68 週で終了するように定義されている。しかし実際の臨床現場では、肥満が慢性疾患である性質上、治療はサイクルごとの中止を除き原則として無期限に継続されることが想定されるため、本モデルではこの停止時点を延長したシナリオ分析も実施している。

治療中止後の有効性

治療中止後の有効性について、モデルでは次の 2 つの側面が考慮されている。

- 主要エンドポイントにおける治療効果の減弱

- 副次エンドポイントにおける効果のベースライン値への回帰

治療を中止した時点で、患者はモデルにおいてベースライン（治療開始前）の患者特性に戻ると仮定した。また、患者は併用していた食事療法及び運動療法も中止すると想定した。この仮定は、GLP-1 受容体作動薬の中止によって食欲のコントロールが失われ、食事遵守が難しくなるという報告（Wang ら、2025）¹²⁴ 及び実臨床における高い中止率（Do ら、2024）¹²⁵に基づいている。治療を継続しない場合、代償的な生理メカニズムが食欲を増進させ、食事・運動による効果を減弱させる。

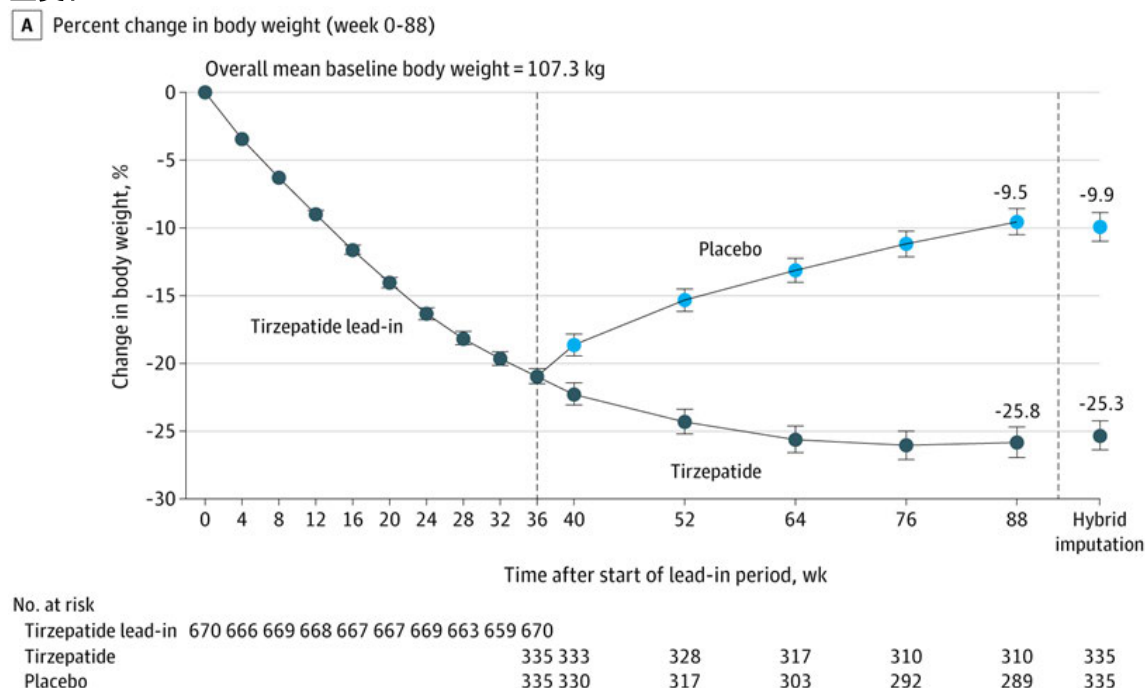
ベースラインへの回帰は、一定期間をかけて線形的に段階的に進行すると仮定されている。基本分析では、この期間は 2 年間とした。これは、SURMOUNT-4 試験で観察されたチルゼパチド中止後の体重増加の経過と概ね一致している。この試験では、治療中止後は効果が維持されないものの、即座に失われるわけではないことが示された。具体的には、チルゼパチドを 36 週間投与された後にプラセボに切り替えた群では、その後 52 週間で体重減少分の約 55.9%が再び増加した（図 4 参照）。したがって、さらに 52 週間後（合計約 2 年間）には、初期の体重減少が全て戻ると仮定するのは合理的であると考えた。

この仮定は、STEP-1 試験の延長研究の結果からも裏付けられる。セマグルチドの中止 1 年後には、患者はそれまでの体重減少の約 3 分の 2 を再び増加させており（週 0 から週 68 までで 17.3%の減少、週 120 では 5.6%の減少）、同様の傾向が確認された。

また、感度分析（シナリオ分析）として、治療効果が失われる期間を変化させた検討も実施した。具体的には、基本分析の 2 年間に対して、1 年間及び 3 年間のシナリオが検討されており、これは NICE に提出されたセマグルチド及びリラグルチドの評価内容^{96,97}と整合している。

ただし、SURMOUNT-4 試験では初期治療期間が 36 週間のみであり、患者が最大の治療効果や体重減少が頭打ちになる段階には至っていなかった可能性がある。そのため、観察された体重再増加の速度は保守的な推計であり、実際には中止後にベースライン体重へ戻る速度を過大評価している可能性はある。

図 4 SURMOUNT-4 試験における、チルゼパチド中止前及び中止後のベースラインからの体重変化



略語: wk: week.

ベースライン値に戻った後は、体重を除く全てのエンドポイントは一定に保たれると仮定した。体重についてはベースライン値に戻ったのち、一般集団の傾向に沿って時間の経過とともに増加すると想定している。

このアプローチは、セマグルチド及びリラグルチドに関する NICE 提出資料を含む既存の経済モデルと整合している。^{96,97}

患者の生涯において一定の自然変動が生じることはあるが、患者は標準的な降圧薬及び脂質低下薬による治療を継続して受けることと仮定しており、これらのパラメータ（血圧・脂質値）は時間経過によって大きく変化しないと想定している。

体重については、ある年齢までは毎年一定の絶対値で増加し、それ以降は一定に維持すると仮定した。この設定は、英国 NICE へのセマグルチド提出資料で採用されたモデルの設定に基づいており、「人は平均して 68 歳頃までは自然な体重増加がみられる」とする専門家の臨床的見解に基づく。⁹⁶

モデルでは保守的に、「体重がベースラインまで戻ると、心代謝リスク因子（血圧や脂質等）もベースライン水準に戻る」と仮定している。ただし、最近の研究では、体重がベースラインに戻った後でも一部の有益な効果（特に血圧及び脂質関連）は部分的に持続する可能性が示唆されており、モデルにはこの持続的効果は反映されていないため、本モデルの仮定は保守的であり、治療の長期的な心代謝アウトカムへの影響を過小評価している可能性がある。¹²⁶

基本分析では、Ara ら（2012）の報告に基づき（表 29 参照）、性別ごとの BMI 変化率を 68 歳まで適用した。¹⁰⁴ モデルには 2 つのシナリオ分析も含まれている。第 1 のシナリオ分析では、Iyen ら（2021）による英国の約 25 万人のコホート研究データを用いた。¹¹⁷ この研究では、中央値 10.9 年間にわたる BMI の自然経過が追跡され、10 年間で平均 1.06 kg/m²（年間

0.1060 kg/m²) の増加が確認された (68 歳まで適用、表 30 参照)。Ara ら (2012) のデータは性別区分があり、過去の肥満に関する経済的評価で広く使用されていることから、本モデルでは Ara らを優先して採用した。^{96,97} 第 2 のシナリオは、Katsoulis ら (2021) による英国の 200 万人超の肥満の患者を対象とした研究に基づくもので、年齢及び性別に依存した BMI 変化率を用いている (表 31 参照)。¹¹⁶ 74 歳以降 (Katsoulis ら研究の上限年齢) では、BMI は一定と仮定した。日本の状況に適用できるより適切なデータは確認されなかった。

表 29 効果減衰期間 (waning period) 後の 1 年間当たりの BMI 増加の想定値 (基本分析)

	BMI における変化 (kg/m ²)		出典
	2 型糖尿病を合併していない患者	2 型糖尿病を合併している患者	
男性	0.1447	0.0398	Ara et al. 2012 ¹⁰⁴
女性	0.1747	0.0386	

略語: BMI: body mass index.

表 30 効果減衰期間 (waning period) 後の 1 年間当たりの BMI 増加の想定値 (シナリオ分析)

	値	出典
1 年あたりの BMI の増加 (kg/m ²)	0.1060	Iyen et al. 2021 ¹¹⁷

略語: BMI: body mass index.

表 31 効果減弱期間 (waning period) 後の 1 年間当たりの体重増加の想定値 (シナリオ分析)

年齢	BMI 25.0–29.9 kg/m ²		BMI 30.0–39.9 kg/m ²		BMI ≥40 kg/m ²		出典
	男性 (kg)	女性 (kg)	男性 (kg)	女性 (kg)	男性 (kg)	女性 (kg)	
18–24 歳	7.70	5.10	6.40	3.90	2.20	-0.90	Katsoulis et al. 2021 ¹¹⁶ ; increments over a 10-year period with a linear change assumed in between
25–34 歳	3.80	3.40	2.80	2.40	-2.40	-1.60	
35–44 歳	3.50	3.30	2.90	2.50	-1.60	-1.10	
45–54 歳	2.60	2.10	2.10	1.20	-1.60	-2.40	
55–64 歳	1.30	1.10	0.40	0.00	-4.00	-3.40	
65–74 歳	-0.50	-1.10	-2.00	-2.90	-7.80	-7.60	

略語: BMI: body mass index.

死亡率

死亡は、モデル化された心血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、急性冠症候群）に直接起因するかどうかに基づき、心血管死（CV）又は非心血管（non-CV）死として区分された。この設定により、肥満の合併症として発生する心血管イベントに特異的な死亡（心血管死）を、治療群間で比較することが可能となる。心血管死は、発生した心血管イベントの一定割合で生じるものとして扱われ、一般集団の死亡率とは区別して設定された。非心血管（non-CV death）死は、一般集団の死亡から心血管死を差し引くことで算出された。死亡率の概要は表 32 に示し、各項目の詳細な根拠については該当するセクションで説明する。

表 32 死亡率

合併症/イベント	区分	計算方法
2 型糖尿病を有しない群における心血管イベントなし（ベースライン時）	Non-CV	心血管イベントに関連する死亡を除外した全死亡率で、BMI の特異的なハザード比を適用したもの。
心筋梗塞又は狭心症の既往	Non-CV	これらの合併症を経験した患者に特有の追加的な死亡率を反映するため、上述のベースライン死亡率に相対リスクを適用した。
脳卒中の既往	Non-CV	
MAFLD	Non-CV	MAFLD に特有の追加的な死亡率を反映するため、ベースライン死亡率にハザード比を適用した。
脳卒中、心筋梗塞	CV	全イベントのうち一定割合が、対応するリスク方程式に基づいて「致命的（fatal）」としてモデル化されている。
2 型糖尿病、OSA、膝関節置換術	N/A	2 型糖尿病、OSA、膝関節置換術については、追加的な死亡リスクは仮定していない。

略語: BMI: Body Mass Index; CV: cardiovascular; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; OSA: obstructive sleep apnoea.

一般集団の死亡率

一般集団の死亡率は、年齢及び性別毎の全死亡率（all-cause mortality）として定義され、厚生労働省の生命表を基に設定した。二重計上を避けるため、モデル内で別途考慮されている肥満関連合併症（例: 致死性心血管イベント）による死亡を除外する形で一般集団の死亡率を調整した。これらの死亡数は、E-stat 2022 のデータを用いて推定した。このように算出した一般集団の死亡率は、心血管イベントの既往がない患者集団に適用した。この設定は、肥満の患者の死亡率が一般集団と同等であるという前提に基づく。しかし、CVD の既往による影響を考慮していないため、実際の死亡率（疾患特異的な死亡率）を過小評価している可能性がある。これは、臨床的な検討では、BMI がこれらの合併症とは独立して死亡率に直接影響することが示唆されているためである。⁹⁰ この過小評価に対応するため、山本ら（2024）¹²⁷ の研究結果を用いて、BMI 別に調整されたベースライン死亡率（疾患特異的な死亡率）をモデルに組み込んだ。山本ら（2024）¹²⁷ は、日本の複数都道府県を対象とした地域住民ベースの前向きコホート研究（Japan Public Health Center Study）であり、総参加者数 65,520 名、20 年以上の追跡期間を有する。性別、高血圧、糖尿病、飲酒・喫煙状況、運動頻度を調整した上で、全死亡率を推定し、Cox 比例ハザードモデルを用いて BMI が全死亡率に与える影響を評価している。

心血管疾患の既往を有する患者

心血管疾患の既往を有する患者（脳卒中、心筋梗塞、狭心症を既に経験している患者）は、心血管イベントの既往がない患者よりも高い死亡率を示すものと仮定し、年齢及び性別で調整されたベースライン死亡率に相対リスクを適用した。心筋梗塞又は狭心症の既往がある患者に対しては、Johansson ら（2017）の系統的文献レビューに基づき、心筋梗塞の既往の患者の死亡率及び罹患率を報告した結果から、RR=1.30 を適用した。¹²⁸脳卒中の既往の患者に対する相対リスクは、デンマークのレジストリ研究（1982～1991 年に実施、約 4,000 名の脳卒中の患者を少なくとも 5.5 年間追跡）に基づいて設定した。¹²⁹

日本におけるより適切なデータは確認されなかった。標準化死亡率（Standardised Mortality Ratio: SMR）は、患者の年齢・性別・脳卒中からの経過年数に基づいて報告されており、その要約を表 33 に示した。

インプット情報の多くは、肥満領域で過去に発表された既存モデル^{96,97}と整合している。ただし、脳卒中の既往がある患者の死亡率に関しては、以前のモデルでは、「脳卒中及び急性冠症候群を経験した患者」と「脳卒中のみの患者」で死亡率を同一と仮定していたが、臨床的な検討で、両方のイベントを経験した患者の方において明らかに死亡リスクが高いことが示されており、この仮定は適切ではないと判断した。⁹⁰ 文献エビデンス^{130,131}もこの見解を支持している。

表 33 脳卒中を発症した患者に対する相対リスク

年齢	脳卒中後の年数	相対リスク		出典
		男性	女性	
25-69 歳	0 ≤, <1	4.64 (3.71-5.72)	9.27 (6.94-12.1)	Brønnum-Hansen et al. 2001 ¹²⁹
	1 ≤, <5	3.01 (2.63-3.43)	3.52 (2.80-4.35)	
	5 ≤, <10	2.75 (2.39-3.15)	3.32 (2.66-4.09)	
	10 ≤, <15	2.50 (1.94-3.18)	2.45 (1.60-3.59)	
≥70 歳	0 ≤, <1	3.70 (3.15-4.32)	5.18 (4.54-5.87)	
	1 ≤, <5	1.92 (1.68-2.18)	2.05 (1.81-2.30)	
	5 ≤, <10	1.89 (1.56-2.27)	1.99 (1.67-2.36)	
	10 ≤, <15	2.49 (1.48-3.93)	1.67 (1.08-2.47)	

MAFLD

MAFLD を有する患者は、MAFLD を有しない患者と比較して死亡リスクが高い。肝生検で MAFLD が確認された 1,550 人を対象とする日本の多施設前向きコホート研究（中央値追跡期間 7.1 年）では、PNPLA3 多型(特に G アレル)を有する患者で死亡リスクの上昇が認められた。¹³²この研究結果に基づき、死亡ハザード比=1.78 (95%信頼区間:0.67-4.75) を適用した。

その他のイベント

モデルに含まれる他の合併症（2 型糖尿病、OSA、膝関節置換術）については、これらが死亡率に追加的な影響を与えないと保守的に仮定した。膝関節置換術については、既存の一部のモデルでは、「人工膝関節置換術のうち 0.3% が致死性であり、さらに、減量手術を受けた患者には 0.07% の追加的死亡リスクがある」と仮定しているものもある。¹³³しかし、本モデルでは、「これらの致死性イベントが発生する割合は非常に小さいこと」、「このインプット情報を導出するため

に多くの仮定が必要となること」、「他の死亡リスクとの二重計上の可能性があること」を踏まえ、これらの死亡リスクは含めなかった。

OSA については、多くの研究で、「OSA を有する患者は死亡リスク（心血管死及び全死亡）の有意な上昇を示す」ことが報告されている。^{134,135}しかし、これらの死亡リスク上昇が BMI とは独立して発生することを示す研究は確認されていない。すでにモデル内では BMI が死亡率に反映されているため、二重計上を避ける目的で、OSA による追加的な死亡リスクは考慮しなかった。このアプローチは、NICE（英国国立医療技術評価機構）のガイドライン及び OSA に関する最近の技術評価（TA777 及び TA776）に整合している。^{136,137,138}

心血管死

心血管イベントによる死亡リスクの上昇には、長期的な影響（すなわち、心血管イベントの既往がある患者におけるその後の死亡リスク上昇）に加え、「急性期の死亡影響（致死性心血管イベント）」も存在する。本モデルでは、心筋梗塞及び脳卒中は致死性的となる可能性があるが、狭心症は致死性的とはならないと仮定した。致死性イベントが発生した場合、そのイベントに対応する医療費用及び効用の損失を適用し、必要に応じて時間調整（time-adjustment）を行ったうえで、モデル内では心血管死とした。

各サイクルにおける心血管関連死亡数は、該当する心血管リスク方程式から算出されるイベント発生率に、致死性であるとみなされる心血管イベントの割合（case fatality rate）を乗じることによって直接的に算出した。この致死率の推定には、日本全国を対象とした前向きコホート研究（Japan Public Health Center Study）で報告された心疾患及び脳卒中の発症率及び死亡率データを用いた（表 34 参照）。¹³⁹

表 34 心筋梗塞及び脳卒中イベントにおける致死率（Case fatality）

イベント	致死率（男性）	致死率（女性）	出典
心筋梗塞	14.30%	11.50%	Saito et al. 2016 ¹³⁹
脳卒中	12.70%	13.40%	

リスク方程式（Risk equations）

リスク方程式は、肥満に関連する臨床イベント及び合併症の発症率を推定するために用いられる。関連するリスク方程式は、経済的評価に関する系統的文献レビュー及びセマグルチド及びリラグルチドに関する NICE 提出資料で使用されたリスク方程式のレビューを通じて特定した^{95,97}。各リスク方程式の出典をまとめた一覧を表 35 に示し、方程式の特性及び個別の詳細な議論については¹⁴⁰に記載している。各リスク方程式は、特定の時間枠（time frame）におけるイベント発生リスクを推定するように設計されており、その期間は通常、原著論文で用いられた期間と一致している。これらのリスクを本モデルで採用しているサイクルの長さに合わせるため、以下の式を用いて変換した。

リスク方程式に使用されるインプット情報は、患者の合併症、臨床イベント及び代替エンドポイント（surrogate endpoints）に依存し、それらの値は患者集団において時間の経過とともに追跡される（例：BMI、SBP）。一方で、時間経過に伴う変化を追跡しない変数については、時間経過に

よって変化しないと仮定される変数（例：性別）、時間的データが利用できない変数（例：高血圧治療の有無）のいずれかに該当し、これらのインプット情報はモデルの全期間にわたって一定（定数）として扱われる。このような定数値として設定した入力値の詳細の内容は、■■■■に示した。

また、リスク予測を日本人集団により適合させるため、2 型糖尿病、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、膝関節置換術の発症リスクについて、下記の手順によりリスク調整(risk adjustments)係数を計算し設定した。計算されたリスク調整係数を表 36 に示した。

■■■■	
■	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■
■	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■
■	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■
■	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■
■	■■■■ ■■■■
■	■■■■ ■■■■

表 35 リスク方程式

集団	イベント/合併症	出典	理由
2 型糖尿病 以外	2 型糖尿病の発症	基本分析: Hippisley-Cox et al. 2017a (QDiabetes) ⁹³ シナリオ分析: Wilkinson et al. 2020 (REGARDS) ¹⁴¹	QDiabetes を基本分析として採用した理由は以下の通りである: ◆ QDiabetes は REGARDS 試験より大規模である。 ◆ QDiabetes は関連する共変量 (BMI を含む) 及び幅広い人種集団を含んでいる (REGARDS 試験は黒人及び白人のアメリカ人のみを対象としている)。 ◆ QDiabetes は他の選択肢より新しいデータを使用している。 ◆ Royston の D、Harrell の C、及び R²を用いて広範に検討されている。 ◆ セマグルチド及びリラグルチドに関する NICE への申請を含む、過去の経済モデルで使用されている。
	心血管イベント (脳卒中、心筋梗塞、狭心症): 初発	基本分析: Hippisley-Cox et al. 2017b (QRisk3) ⁹⁴ シナリオ分析: D'Agostino et al. 2008 (Framingham Heart Study) ¹⁴²	QRisk3 を基本分析として採用した理由は以下の通りである: ◆ QRisk3 は Framingham Heart Study より大規模である。 ◆ QRisk3 は Framingham Heart Study (1968~1987 年) よりも新しいデータ (1998~2015 年) に基づいている。 ◆ 外部的な検討が実施されている (Framingham Heart Study では外部的な検討が行われていない)。 ◆ セマグルチド及びリラグルチドに関する NICE への申請を含む、過去の経済的分析モデルで使用されている。
	心血管イベント (脳卒中、心筋梗塞、狭心症): 再発	基本分析: D'Agostino et al. 2000 (Framingham Heart Study) ¹⁴³ シナリオ分析: Cui et al. 2009 (LIPID Study) ¹⁴⁴	Framingham Heart Study のリスク方程式を基本分析として採用した理由は以下の通りである: ◆ すでに心血管イベントを経験した患者における再発リスクの上昇を明示的に考慮している。 ◆ LIPID 試験と比較して、より大規模な患者コホートに基づいている。 ◆ セマグルチド及びリラグルチドに関する NICE への申請を含む過去の経済的分析モデルで広く使用されている。
2 型糖尿病 を有する患者	心血管イベント (脳卒中、心筋梗塞、狭心症): 初発	Hayes et al. 2013 (UKPDS82) ¹⁴⁵	UKPDS82 リスク方程式を基本分析として採用した理由は以下の通りである:

集団	イベント/合併症	出典	理由
	心血管イベント (脳卒中、心筋梗塞、狭心症): 再発		◆ 2 型糖尿病を合併している患者に特化している。 ◆ すでに心血管イベントを経験した患者における再発リスクの上昇を明示的に考慮している。 ◆ 外部的な検討が実施されている。 ◆ リラグルチド及びセマグルチドに関する NICE への申請を含む、過去の経済的モデルで広く使用されている。
全患者	膝関節置換術	Wendelboe et al. 2003 ¹⁴⁶	Wendelboe らによるリスク方程式を採用した理由は以下の通りである: ◆ BMI がカテゴリー変数として含まれており、モデル上で重要な要素である。 ◆ BMI を連続変数として扱う方が望ましいが、カテゴリー変数としてリスク方程式に組み込まれている点も有用である。 ◆ このリスク方程式は、肥満に関するこれまでの経済モデル(リラグルチド及びセマグルチドに関する NICE 提出資料を含む)で使用されている。 ◆ 適切な代替となるリスク方程式は特定されなかった。
	MAFLD	Loomis et al. 2016 ¹⁴⁷	Loomis らによるリスク方程式を採用した理由は以下の通りである: ◆ 十分なサンプルサイズ (1,133,525 例) を有している。 ◆ BMI がカテゴリー変数として含まれており、モデル上で関心の高い要素である。 BMI を連続変数として扱う方が望ましいものの、リスク方程式においてカテゴリー変数として表現されている点も有用である。 ◆ このリスク方程式は、肥満に関する過去の経済モデル (リラグルチド及びセマグルチドに関する NICE 提出資料を含む) で使用されている。 ◆ 適切な代替リスク方程式は特定されなかった。
	OSA	Multinomial equation derived from the SURMOUNT-OSA trials ⁸¹	◆ 詳細は ████████ に記載

略語: NICE: National Institute for Health and Care Excellence; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; OSA: Obstructive Sleep Apnea.

UNT-1 試

治療	患者割合	出典
チルゼパチド (10.0 mg)	2.26%	SURMOUNT-1 ⁷⁴
セマグルチド (2.4 mg)	1.85%	STEP-8. Rubino et al. 2022 ⁶⁵

Figure 1. The relationship between the number of species and the number of genera in the studied communities. The number of species is plotted against the number of genera. The data points are represented by open circles. The regression line is shown as a solid line. The correlation coefficient is 0.98.

には、性別、年齢、及び

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

日本人の一般集団を文

このアプローチ

表 38 日本の観察研究に基づく効用値

1. The first step in the process of identifying a problem is to recognize that a problem exists. This is often done by comparing current performance with a desired state or goal. If there is a significant difference, a problem is identified. For example, if a company's sales are declining while its competitors' are increasing, this would indicate a problem that needs to be addressed.

略語: BMI: body mass index.

臨床的な合併症及び有害事象に伴う効用値の損失

長期的及び急性の肥満関連合併症に対しては、ベースラインの効用値に効用値の損失が適用された。

臨床的な合併症やイベントに関する日本特異的な効用値の損失データが存在しないため、効用値の損失は Søltoft ら (2009) による回帰分析から導出された。¹⁵³ この分析は、イングランド健康調査 (Health Survey for England: HSE) 2003 年データセットに報告された EQ-5D-5L 値を基に効用値を算出している。

なお、Søltoft らの分析から該当する値を導出できない場合には、Sullivan ら (2011) のデータが用いられた。^{152,152} Sullivan らの研究は、英国の嗜好値に基づき、79,522 人のサンプルから得られた各種健康状態の EQ-5D インデックススコアを集めたカタログであり、また必要に応じてその他の文献も参照された。

Sullivan ら (2011) は、各疾患及びイベントごとの疾患特異的な効用値の低下 (utility decrement) を算出しており、共変量を調整するための回帰分析を用いて推定を行っている。疾患は ICD-9 及び CCC コードによって定義され、効用値は Dolan ら (1997) による EQ-5D-3L の換算表を用いて導出された。^{152,150}

非急性期イベントによる長期の効用の損失

糖尿病を発症した患者、脳卒中を経験した患者、又は急性冠症候群を発症した患者には、合併症の発症 (糖尿病の場合) 又は発生 (脳卒中、急性冠症候群 の場合) 後に、ベースラインの効用値に継続的な効用値の損失 (disutility) が適用された。

患者が関連するイベントを経験した後の各サイクルで適用される効用値の低下 (decrement) は、表 39 にまとめられている。

2 型糖尿病に関連する効用値の損失は、2 型糖尿病を新たに発症した全ての患者に適用された。

また、患者が複数の長期的な効用値の損失を伴うイベント (例: 2 型糖尿病の発症及び既往の心血管イベント) を経験している場合には、各効用値の損失はベースラインの効用値に対して加算もしくは乗算的に適用された。

表 39 非急性期イベントによる効用値の損失

健康状態	Mean (SE)	
2 型糖尿病	男性: -0.032 (0.053) 女性: -0.059 (0.053)	Beaudet et al. 2014; ¹⁵¹ calculated based on the 0.785 utility value for T2DM without complication
急性冠症候群後	-0.037 (0.026)	Sullivan et al. 2011 ¹⁵²

健康状態	Mean (SE)	
脳卒中後	-0.035 (0.021)	

略語: SE: standard error.

単回イベントによる効用値の損失

脳卒中等の急性イベントを経験した患者には、イベントが発生したサイクル内で一度限りの効用値の低下が適用された。

なお、以下の点に留意する必要がある。

- OSA 及び MAFLD は急性的なイベントではないため、これらの状態を有する患者には、該当するサイクルごとに効用値の損失が適用された。
- OSA に対して適用された効用値の損失の設定は、McDaid ら (2009) による方法論と整合しており、これは疾患特異的な QOL 指標を効用値へマッピングするための枠組みを提供している。¹⁵⁴
- MAFLD に関する効用値の損失はシナリオ分析のみで適用され、基本分析には含まれていない。
- 膝関節置換術に関連する効用損失は、重度の筋骨格系疾患から導出されたものであり、手術を受けるまでの 3 年間にわたる生活の質の低下を反映するため、3 倍の係数を掛けることが推奨された。

この設定は、疾患の発症から手術実施までの期間（すなわち障害を伴う生活期間）として臨床的に妥当であると確認されている。

表 40 単回イベントに適用される効用値の低下

イベント	効用値の低下の回数	Mean (SE)	出典
膝関節置換術	1 回のみ	Male: -0.172 (0.008) Female: -0.201 (0.007)	Søltøft et al. 2009; Musculoskeletal problems assumed reflective of knee replacement ¹⁵³
OSA	年間	Moderate: -0.110 Severe: -0.138	McDaid et al. 2009 and NG202 NICE Guidelines 2021 (Table 11) ^{136,154}
急性冠症候群	1 回のみ	-0.063 (0.013)	Sullivan et al. 2011 ¹⁵² ICD-9 Code 410 (acute MI), 433 (acute cerebrovascular disease) and 573 (other disorders of the liver)
脳卒中	1 回のみ	-0.035 (0.021)	
MAFLD	年間	-0.096 (0.031)	

略語: OSA: obstructive sleep apnoea; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SE: standard error; TA: technology appraisal.

糖尿病関連合併症による効用値の損失

2 型糖尿病関連の微小血管合併症に伴う効用値の損失は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] に基づいて設定された。^{155, 156} 合併症に対する効用値の低下は基本分析では除外されたが、シナリオ分析には含めた。神経障害に対する効用値の低下は [REDACTED] [REDACTED] を用いた。これらの効用値の低下は、患者がこれらのイベントを有している期間にのみ適用される。網膜症及び神経障害については一度きりのイベントであるため、1 サイクルにのみ適用されるが、腎症については継続的に適用される。

表 41 2 型糖尿病関連合併症に適用される効用値の低下

イベント	効用値の低下(平均値)	出典
網膜症（レーザー凝固療法）	-0.032	Takahara et al. 2019 ¹⁵⁵
腎症（腎合併症）	-0.065	
神経障害（切断及び潰瘍）		

4.2.3 費用のパラメータの詳細

費用については、治療費用: 薬剤関連、治療費用: 薬剤以外、臨床イベント費用、有害事象関連費用のカテゴリー別に記載した。

治療費用、薬剤関連費用

薬剤関連費用は、標準維持用量 10mg に対して算出された。チルゼパチド及びセマグルチドの投与レジメンは、それぞれ、チルゼパチドの最適使用推進ガイドライン¹⁶ 及びセマグルチドの最適使用推進ガイドラインに基づき設定された。¹⁵⁷ 表 42、表 43 に示す。

表 42 治療レジメン

薬剤	漸増投与量	維持期投与量	出典
チルゼパチド (10.0 mg)	20 週間の期間 初期投与量は 2.5 mg を週 1 回皮下投与で開始し、4 週間ごとに 2.5 mg ずつ増量して、最大 10 mg を週 1 回皮下投与まで漸増	5、10 又は 15 mg 週 1 回皮下投与	チルゼパチドの最適使用推進ガイドライン ¹⁶
セマグルチド (2.4 mg)	16 週間の期間：週 1 回皮下投与 第 1～4 週 0.25 mg 第 5～8 週 0.5 mg 第 9～12 週 1.0 mg 第 13～16 週 1.7 mg	2.4 mg 週 1 回皮下投与	セマグルチドの最適使用推進ガイドライン ¹⁵⁷

表 43 薬剤費用

薬剤	投与方法	1 パックあたりのバイアル数	バイアル容量／錠剤の力価	費用	出典
チルゼパチド (10.0 mg)	皮下投与	1	2.5 mg	¥3,067	MHLW ¹⁵⁸
			5.0 mg	¥5,797	
			7.5 mg	¥7,721	
			10.0 mg	¥8,999	
			12.5 mg	¥10,180	
			15.0 mg	¥11,242	
	皮下投与		0.25 mg	¥1,764	MHLW ¹⁵⁹

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

略語: OSA: obstructive sleep apnoea; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease.

2 型糖尿病に関連する費用

モデル内で 2 型糖尿病を発症した患者には、2 型糖尿病の管理に関連する費用が発生する。これらの費用は、主に以下の 2 つの要素に分類した。

1. HbA1c 値の管理に関する治療費用
2. 2 型糖尿病による意図しない結果（例: 微小血管合併症）を反映するための追加的資源利用費用

各治療の薬剤費は、該当する薬剤の一日あたりの薬価を平均した値を用いた。各治療段階において、患者に適用される治療費の内訳と概要を表 48 に示す。

さらに、このモデルには、2 型糖尿病の結果として患者が発症する可能性のある微小血管合併症に関連する医療資源利用も組み込まれている。これらは臨床的検証に基づき、最も関連性が高く、重要と判断された合併症である。（表 49 参照）

- 神経障害: 例) 足潰瘍、切断
- 網膜症: 例) 視力喪失、レーザー治療の必要性
- 腎症: 例) 慢性腎臓病への進行、透析

網膜症の発症率は日本糖尿病学会（Japan Diabetes Society, 2024）及び Sugiyama ら（2023）から引用した。^{160,161}

表 48 2 型糖尿病の治療に関連するベースライン費用

1. **Introduction**

2. **Background**

3. **Methodology**

4. **Results**

5. **Discussion**

6. **Conclusion**

7. **References**

8. **Appendix**

9. **Index**

10. **Table of Contents**

11. **Abstract**

12. **Summary**

13. **Key Words**

14. **Keywords**

15. **Keywords**

16. **Keywords**

17. **Keywords**

18. **Keywords**

19. **Keywords**

20. **Keywords**

21. **Keywords**

22. **Keywords**

23. **Keywords**

24. **Keywords**

25. **Keywords**

26. **Keywords**

27. **Keywords**

28. **Keywords**

29. **Keywords**

30. **Keywords**

31. **Keywords**

32. **Keywords**

33. **Keywords**

34. **Keywords**

35. **Keywords**

36. **Keywords**

37. **Keywords**

38. **Keywords**

39. **Keywords**

40. **Keywords**

41. **Keywords**

42. **Keywords**

43. **Keywords**

44. **Keywords**

45. **Keywords**

46. **Keywords**

47. **Keywords**

48. **Keywords**

49. **Keywords**

50. **Keywords**

51. **Keywords**

52. **Keywords**

53. **Keywords**

54. **Keywords**

55. **Keywords**

56. **Keywords**

57. **Keywords**

58. **Keywords**

59. **Keywords**

60. **Keywords**

61. **Keywords**

62. **Keywords**

63. **Keywords**

64. **Keywords**

65. **Keywords**

66. **Keywords**

67. **Keywords**

68. **Keywords**

69. **Keywords**

70. **Keywords**

71. **Keywords**

72. **Keywords**

73. **Keywords**

74. **Keywords**

75. **Keywords**

76. **Keywords**

77. **Keywords**

78. **Keywords**

79. **Keywords**

80. **Keywords**

81. **Keywords**

82. **Keywords**

83. **Keywords**

84. **Keywords**

85. **Keywords**

86. **Keywords**

87. **Keywords**

88. **Keywords**

89. **Keywords**

90. **Keywords**

91. **Keywords**

92. **Keywords**

93. **Keywords**

94. **Keywords**

95. **Keywords**

96. **Keywords**

97. **Keywords**

98. **Keywords**

99. **Keywords**

100. **Keywords**

101. **Keywords**

102. **Keywords**

103. **Keywords**

104. **Keywords**

105. **Keywords**

106. **Keywords**

107. **Keywords**

108. **Keywords**

109. **Keywords**

110. **Keywords**

111. **Keywords**

112. **Keywords**

113. **Keywords**

114. **Keywords**

115. **Keywords**

116. **Keywords**

117. **Keywords**

118. **Keywords**

119. **Keywords**

120. **Keywords**

121. **Keywords**

122. **Keywords**

123. **Keywords**

124. **Keywords**

125. **Keywords**

126. **Keywords**

127. **Keywords**

128. **Keywords**

129. **Keywords**

130. **Keywords**

131. **Keywords**

132. **Keywords**

133. **Keywords**

134. **Keywords**

135. **Keywords**

136. **Keywords**

137. **Keywords**

138. **Keywords**

139. **Keywords**

140. **Keywords**

141. **Keywords**

142. **Keywords**

143. **Keywords**

144. **Keywords**

145. **Keywords**

146. **Keywords**

147. **Keywords**

148. **Keywords**

149. **Keywords**

150. **Keywords**

151. **Keywords**

152. **Keywords**

153. **Keywords**

154. **Keywords**

155. **Keywords**

156. **Keywords**

157. **Keywords**

158. **Keywords**

159. **Keywords**

160. **Keywords**

161. **Keywords**

162. **Keywords**

163. **Keywords**

164. **Keywords**

165. **Keywords**

166. **Keywords**

167. **Keywords**

168. **Keywords**

169. **Keywords**

170. **Keywords**

171. **Keywords**

172. **Keywords**

173. **Keywords**

174. **Keywords**

175. **Keywords**

176. **Keywords**

177. **Keywords**

178. **Keywords**

179. **Keywords**

180. **Keywords**

181. **Keywords**

182. **Keywords**

183. **Keywords**

184. **Keywords**

185. **Keywords**

186. **Keywords**

187. **Keywords**

188. **Keywords**

189. **Keywords**

190. **Keywords**

191. **Keywords**

192. **Keywords**

193. **Keywords**

194. **Keywords**

195. **Keywords**

196. **Keywords**

197. **Keywords**

198. **Keywords**

199. **Keywords**

200. **Keywords**

201. **Keywords**

202. **Keywords**

203. **Keywords**

204. **Keywords**

205. **Keywords**

206. **Keywords**

207. **Keywords**

208. **Keywords**

209. **Keywords**

210. **Keywords**

211. **Keywords**

212. **Keywords**

213. **Keywords**

214. **Keywords**

215. **Keywords**

216. **Keywords**

217. **Keywords**

218. **Keywords**

219. **Keywords**

220. **Keywords**

221. **Keywords**

222. **Keywords**

223. **Keywords**

224. **Keywords**

225. **Keywords**

226. **Keywords**

227. **Keywords**

228. **Keywords**

229. **Keywords**

230. **Keywords**

231. **Keywords**

232. **Keywords**

233. **Keywords**

234. **Keywords**

235. **Keywords**

236. **Keywords**

237. **Keywords**

238. **Keywords**

239. **Keywords**

240. **Keywords**

241. **Keywords**

242. **Keywords**

243. **Keywords**

244. **Keywords**

245. **Keywords**

246. **Keywords**

247. **Keywords**

248. **Keywords**

249. **Keywords**

250. **Keywords**

251. **Keywords**

252. **Keywords**

253. **Keywords**

254. **Keywords**

255. **Keywords**

256. **Keywords**

257. **Keywords**

258. **Keywords**

259. **Keywords**

260. **Keywords**

261. **Keywords**

262. **Keywords**

263. **Keywords**

264. **Keywords**

265. **Keywords**

266. **Keywords**

267. **Keywords**

268. **Keywords**

269. **Keywords**

270. **Keywords**

271. **Keywords**

272. **Keywords**

273. **Keywords**

274. **Keywords**

275. **Keywords**

276. **Keywords**

277. **Keywords**

278. **Keywords**

2

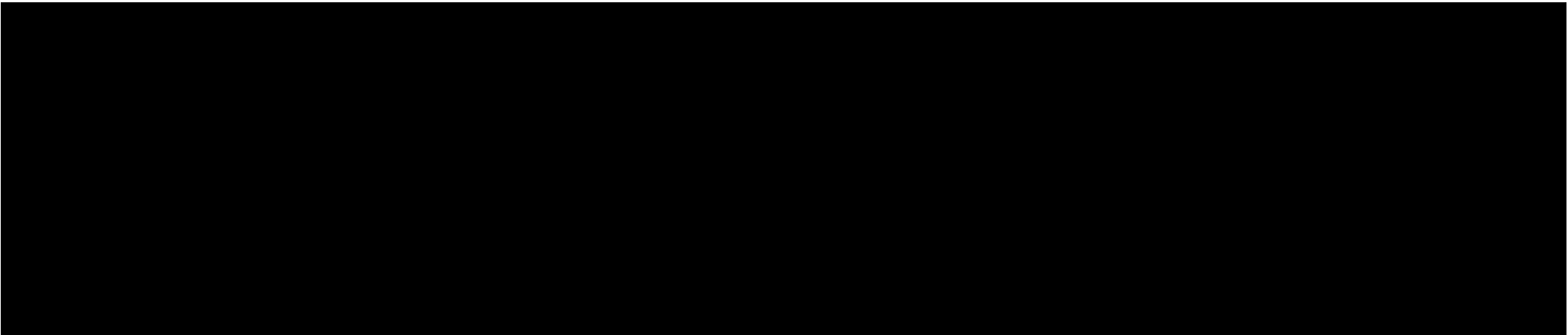


表 49 2 型糖尿病に関連する合併症に対する費用

合併症	年間発症率	発症率の出典（又は発症率のデータソース）	費用	出典
網膜症（レーザー凝固療法）、一時的費用（単回費用）	1.31%	Yokoyama et al. 2000 ¹⁶²		
腎症（腎合併症）、初年度			¥3,514,931	
腎症（腎合併症）、2 年目以降			¥3,794,138	
神経障害（切断及び潰瘍）、初年度				
神経障害（切断のみ）、2 年目以降				

有害事象に関連した費用

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

費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みに基づき、下記の通り分析を実施した。

・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

分析の結果及び費用の内訳は下記の通りである。基本分析の結果を下記の表に示した。

表 50 分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.906	0.160	5,281,440	-18,715	ドミナント
比較対照技術	8.746		5,300,155		

略語:ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: Quality adjusted life year.

タイプ別の費用は表 51 に示した。薬剤関連費用及び医療資源使用の費用はチルゼパチド 10.0mg の方がセマグルチド 2.4mg より高かったものの、総費用はチルゼパチド 10.0mg の方が低かった。非急性期イベント別の費用（表 52）及び単回の急性期イベント別の費用（表 53）でも同様の結果が示され、チルゼパチド 10.0mg はセマグルチド 2.4mg より総費用が低かった。

表 51 タイプ別の費用

費用 (円)	薬剤関連	有害事象	合併症	単回のイベント	医療資源利用	合計
チルゼパチド (10.0 mg)	529,860	27	4,125,297	363,375	262,881	5,281,440
セマグルチド (2.4 mg)	515,356	21	4,165,589	369,364	249,826	5,300,155

表 52 非急性期イベント別の費用

費用 (円)	2 型糖尿病	狭心症	心筋梗塞	脳卒中	OSA	合計
チルゼパチド (10.0 mg)	2,741,698	77,635	32,686	183,633	1,089,644	4,125,297
セマグルチド (2.4 mg)	2,766,624	77,635	32,686	182,642	1,106,001	4,165,589

略語: OSA: obstructive sleep apnoea; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease.

表 53 急性期イベント別の費用

費用 (円)	狭心症	心筋梗塞	脳卒中	OSA	膝関節置換術	合計
チルゼパチド (10.0 mg)	1,101	9,645	49,319	285,116	18,195	363,375
セマグルチド (2.4 mg)	1,101	9,645	49,564	290,859	18,195	369,364

略語: OSA: obstructive sleep apnoea.

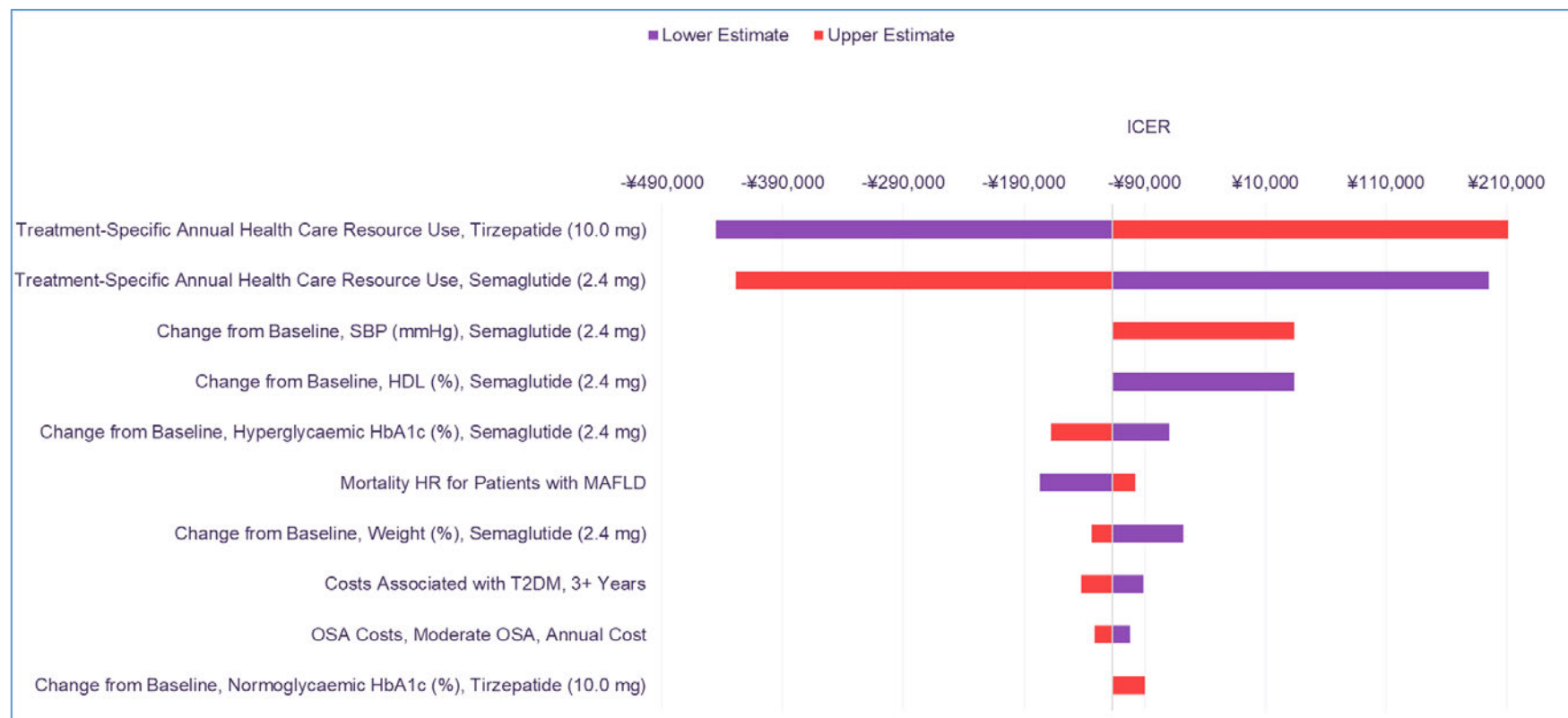
5.1.2 感度分析

感度分析については、分析対象集団 (a) 2 型糖尿病を合併している患者、及び (b) 2 型糖尿病を合併していない患者について、一元感度分析を実施した。

また併せて確率的感度分析も実施した。以下に詳細を記載する。

決定論的感度分析を、±20%の基準変動幅を用いて実施し、CEM における増分費用、増分 QALY、及び増分費用効果比に対して最も影響を与える主要な入力パラメータを特定した。決定論的感度分析の結果はトルネードダイアグラムとして下記に示しており、費用、QALY、ICER に対して感度が最も高い上位 10 のパラメータを表示している。

図 5 費用最小化分析の決定論的感度分析 (トルネードダイアグラム)



略語: HR: hazard ratio; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; OSA: obstructive sleep apnoea; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

表 54 ICER トルネードダイアグラム結果の概要

パラメータ	変動幅もしくは SE	パラメーター下限値	パラメーター上限値	ICER 下限値	ICER 上限値
治療別年間医療資源使用量:チルゼパチド (10.0mg)				-¥445,166	¥211,441
治療別年間医療資源使用量:セマグルチド (2.4mg)				¥195,137	-¥428,862
ベースラインからの変化:SBP (mmHg)、セマグルチド (2.4mg)				-¥116,862	¥33,739
ベースラインからの変化:HDL(%）、セマグルチド (2.4 mg)				¥33,739	-¥116,862
ベースラインからの変化:高血糖群 HbA1c (%）、セマグルチド (2.4 mg)				-¥69,446	-¥167,491
MAFLD の患者における死亡ハザード比				-¥177,114	-¥97,793
ベースラインからの変化:体重 (%）、セマグルチド (2.4 mg)				-¥57,813	-¥133,793
2 型糖尿病に関連するコスト:3 年以上				-¥91,041	-¥142,683
中等度 OSA における OSA 関連費用:年間費用				-¥102,046	-¥131,679
ベースラインからの変化:血糖値が正常な群 HbA1c (%）、チルゼパチド (10.0 mg)				-¥116,862	-¥89,830

略語:OSA: obstructive sleep apnoea; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease.

確率的感度分析では、モデルに含まれる全ての関連パラメータについて、あらかじめ設定された確率分布から同時にランダムサンプリングを行い、パラメータ値の不確実性がモデル結果に与える影響を評価した。特筆すべき点として、確率的感度分析では全ての入力パラメータに対して同一の乱数シード(random seed)を用いることで、モデル結果の一貫性を確保し、確率的感度分析によって捉えられる不確実性が各シミュレーションにおける入力値のランダムサンプリングのみによるものであることを保証している。

確率的感度分析の結果は、下記に用いた。

- 費用効果受容曲線 (CEAC: Cost-Effectiveness Acceptability Curve)
- 特定の支払い意思額 (WTP: Willingness-To-Pay) 閾値におけるチルゼパチドの費用効果成立確率の算出

また、確率的感度分析の収束プロット (PSA convergence plot) を CEM モデル に含めており、確率的感度分析のシミュレーションによって生成された ICER の分布を反復回数又はサンプル数に対して表示している。

確率的感度分析の結果を費用効果平面上の散布図及び費用効果受容曲線を下記に示す。

表 55 感度分析に使用したパラメータの分布

パラメータ	分布	Mean	SE
ベースラインからの変化, 体重 (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースラインからの変化, 体重 (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースラインからの変化, 収縮期血圧 (mmHg), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースラインからの変化, 収縮期血圧 (mmHg), セマグルチド (2.4mg)			
ベースラインからの変化, HDL コレステロール (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースラインからの変化, HDL コレステロール (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースラインからの変化, 総コレステロール (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースラインからの変化, 総コレステロール (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースラインからの変化, 血糖値が正常な群 HbA1c (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースラインからの変化, 血糖値が正常な群 HbA1c (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースラインからの変化, 高血糖群 HbA1c (%), チルゼパチド (10.0mg)			

パラメータ	分布	Mean	SE
ベースラインからの変化, 高血糖群 HbA1c (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, 体重 (%), チルゼパチド (10.0 mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, 体重 (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, 収縮期血圧 (mmHg), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, 収縮期血圧 (mmHg), セマグルチド (2.4mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, HDL コレステロール (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, HDL コレステロール (%), セマグルチド (2.4mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, 総コレステロール (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, 総コレステロール (%), セマグルチド (2.4 mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, HbA1c (%), チルゼパチド (10.0 mg)			
ベースライン時-2 型糖尿病, ベースラインからの変化, HbA1c (%), セマグルチド (2.4 mg)			
サイクルごとの全体中止率: 中止割合 (%), 全治療			
オプション 1: 68 歳までの年間 BMI 変化の予測(非 2 型糖尿病の患者、男性)			
オプション 1: 68 歳までの年間 BMI 変化の予測(非 2 型糖尿病の患者、女性)			
オプション 1: 68 歳までの年間 BMI 変化の予測(2 型糖尿病の患者、男性)			
オプション 1: 68 歳までの年間 BMI 変化の予測(2 型糖尿病の患者、女性)			
重度又は重篤な消化器症状, チルゼパチド (10.0 mg)			
重度又は重篤な消化器症状, セマグルチド (2.4 mg)			
重度又は重篤な消化器症状の費用			

パラメータ	分布	Mean	SE
有害事象による効用の低下: 重度又は重篤な消化器症状			
臨床イベントによる効用の低下: 2 型糖尿病、男性			
臨床イベントによる効用の低下: 2 型糖尿病、女性			
臨床イベントによる効用の低下: 急性冠症候群後			
臨床イベントによる効用の低下: 脳卒中後			
臨床イベントによる効用の低下: 膝関節置換術、男性			
臨床イベントによる効用の低下: 膝関節置換術、女性			
臨床イベントによる効用の低下: 急性冠症候群			
臨床イベントによる効用の低下: 脳卒中			
臨床イベントによる効用の低下: MAFLD			
臨床イベントによる効用の低下: 減量手術			
治療別年間医療資源使用量, チルゼパチド (10.0 mg)			
治療別年間医療資源使用量, セマグルチド (2.4 mg)			
年間合併症に伴う医療資源使用量 (イベントの費用を除く): 心筋梗塞後、初年度			
年間合併症に伴う医療資源使用量 (イベントの費用を除く): 心筋梗塞後、2 年目以降			
年間合併症に伴う医療資源使用量 (イベントの費用を除く): 狭心症、初年度			
年間合併症に伴う医療資源使用量 (イベントの費用を除く): 狭心症、2 年目以降			
年間合併症に伴う医療資源使用量 (イベントの費用を除く): 脳卒中後、初年度			
年間合併症に伴う医療資源使用量 (イベントの費用を除く): 脳卒中後、2 年目以降			
急性期イベントの費用 (単回), 心筋梗塞 (致死性又は非致死性)			
急性期イベントの費用 (単回), 脳卒中 (致死性又は非致死性)			
急性期イベントの費用 (単回), 人工膝関節置換術			

パラメータ	分布	Mean	SE
急性期イベントの費用（単回）、狭心症の発症			
急性期イベント以外の年間費用、MAFLD			
減量手術の費用（単回）：費用（平均）			
細小血管合併症：年間発症率、網膜症（レーザー光凝固術）			
細小血管合併症：年間発症率、腎症（腎関連合併症）			
細小血管合併症：年間発症率、神経障害（切断、潰瘍）			
細小血管合併症：効用の低下、網膜症（レーザー光凝固術）			
細小血管合併症：効用の低下、腎症（腎関連合併症）			
細小血管合併症：効用の低下、神経障害（切断、潰瘍）			
網膜症（レーザー光凝固術）にかかる2型糖尿病関連合併症コスト（単回）			
腎症（腎関連合併症）にかかる2型糖尿病関連合併症コスト（初年度）			
腎症（腎関連合併症）にかかる2型糖尿病関連合併症コスト（2年目以降）			
神経障害（切断、潰瘍）にかかる2型糖尿病関連合併症コスト（初年度）			
神経障害（切断、潰瘍）にかかる2型糖尿病関連合併症コスト（2年目以降）			
2型糖尿病に関連するコスト			
2型糖尿病に関連するコスト			
2型糖尿病に関連するコスト			
BMI別死亡リスク（HR）：BMI<18.5 kg/m ²			
BMI別死亡リスク（HR）：BMI 23 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満			
BMI別死亡リスク（HR）：BMI 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満			
BMI別死亡リスク（HR）：BMI 30 kg/m ² 以上 35 kg/m ² 未満			
BMI別死亡リスク（HR）：BMI 35 kg/m ² 以上			
狭心症又は心筋梗塞の既往がある患者における死亡リスク比			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比：25-69歳、脳卒中発症後0超-1年以内			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比：25-69歳、脳卒中発症後1超-5年以内			

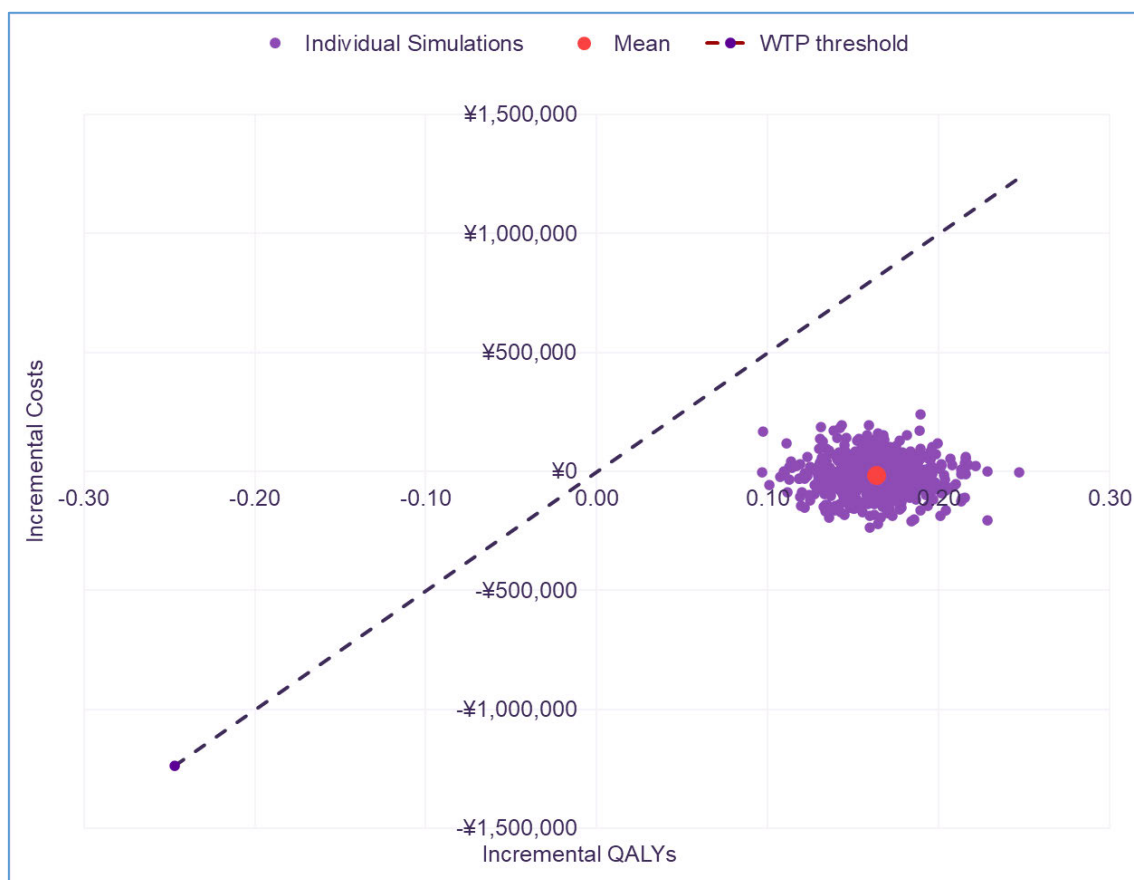
パラメータ	分布	Mean	SE
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 5 超-10 年以内」			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 10 超-15 年以内			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比: 70 歳以上、脳卒中発症後 0 超-1 年以内			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比: 70 歳以上、脳卒中発症後 1 超-5 年以内			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比: 70 歳以上、脳卒中発症後 5 超-10 年以内			
脳卒中の既往がある男性における死亡リスク比: 70 歳以上、脳卒中発症後 10 超-15 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 0 超-1 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 1 超-5 年以内」			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 5 超-10 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 10 超-15 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 0 超-1 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 1 超-5 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 5 超-10 年以内			
脳卒中の既往がある女性における死亡リスク比: 25-69 歳、脳卒中発症後 10 超-15 年以内			
MAFLD の患者における死亡ハザード比			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合: 男性、30-54 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合: 男性、55-64 歳			

パラメータ	分布	Mean	SE
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：男性、65-74 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：男性、75-84 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：男性、85 歳以上			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：女性、30-54 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：女性、55-64 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：女性、65-74 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：女性、75-84 歳			
心筋梗塞のイベントにおける致死割合：女性、85 歳以上			
脳卒中のイベントにおける致死割合：男性、20-34 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：男性、35-54 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：男性、55-64 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：男性、65-74 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：男性、75-84 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：男性、85 歳以上			
脳卒中イベントにおける致死割合：女性、20-34 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：女性、35-54 歳			
脳卒中のイベントにおける致死割合：女性、55-64 歳			
脳卒中イベントにおける致死割合：女性、65-74 歳			
脳卒中イベントにおける致死割合：女性、75-84 歳			
脳卒中イベントにおける致死割合：女性、85 歳以上			
モデル開始時点で OSA を有する患者の割合			
OSA の健康状態の初期 AHI 値：OSA を有しない			
OSA の健康状態の初期 AHI 値：中等度 OSA			
OSA の健康状態の初期 AHI 値：重度 OSA			

パラメータ	分布	Mean	SE
OSA の健康状態の初期分布 : 中等度			
OSA 関連コスト: 初期診断費用			
OSA 関連コスト: 中等度 OSA、年間コスト			
OSA 関連コスト: 重度 OSA、年間コスト			
ベースラインからの変化, 体重 (%), チルゼパチド (10.0mg)			
ベースラインからの変化, 体重 (%), セマグルチド (2.4mg)			

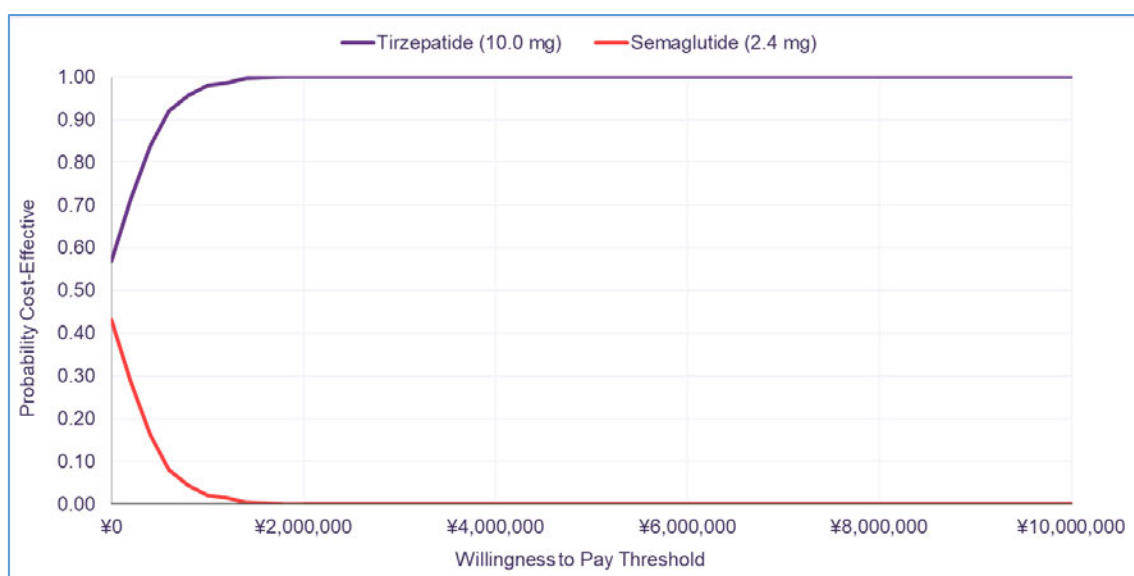
略語: BMI: body mass index; HbA1c: haemoglobin A1c; OSA: obstructive sleep apnoea; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; OSA: obstructive sleep apnoea; AHI: apnoea-hypopnea index.

図 6 費用効果平面上の散布図



略語: PSA: probabilistic sensitivity analysis; QALY: quality-adjusted life year; WTP: willingness-to-pay.

図 7 費用効果受容曲線 (Cost-effectiveness acceptability curve: CEAC)



シナリオ分析は、代替的なモデル仮定の影響や、モデルの主要な不確実性に対する感度を検討及び確認するために実施した。決定された分析枠組み「その他」に記載された (a) 2 型糖尿病を合併している患者、及び (b) 2 型糖尿病を合併していない患者に対しては、2 型糖尿病の有病率を 0% から有病率まで変動させた分析を行った。なお、2 型糖尿病の有病率については、■■■■■ ■■■■■ %と想定した。

以下にモデルに組み込まれたシナリオの一覧を下記に示した。

表 56 シナリオ分析の概要

項目	基本分析	シナリオ分析
治療中止ルール	1.38 年 (チルゼパチド 10 mg); 1.30 年 (セマグルチド 2.4 mg)	2 年
治療中止ルール	1.38 年 (チルゼパチド 10 mg); 1.30 年 (セマグルチド 2.4 mg)	10 年
合併症ごとの効用値の低下	含む	含まない
ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合	■■■■■	100% (2 型糖尿病を合併している集団(a)の分析に相当するシナリオ)
ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合	■■■■■	50%
ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合	■■■■■	■■■■■ (有病率)
ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合	■■■■■	7.58% (ウゴービの費用対効果評価で用いられた 2 型糖尿病を合併している患者の割合)
ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合	■■■■■	0% (2 型糖尿病を合併していない集団(b)の分析に相当するシナリオ)
MAFLD に特有な費用と効用値	含まない	含む
治療の 1 サイクルあたりの全体的な中止率	■■■■■	■■■■■
治療の 1 サイクルあたりの全体的な中止率	■■■■■	■■■■■
治療の 1 サイクルあたりの全体的な中止率	■■■■■	■■■■■
割引率	2%	0%
割引率	2%	1%
割引率	2%	2%

項目	基本分析	シナリオ分析
割引率	2%	3%
割引率	2%	4%

略語: BMI: body mass index; HbA1c: haemoglobin A1c; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease.

チルゼパチド 10.0mg とセマグルチド 2.4mg の比較について、これらのシナリオ分析の結果をシナリオごとに以下に示した。

表 57 シナリオ分析の結果

シナリオ分析		ICER (円/QALY)
基本分析の結果		-¥116,862
1	治療中止ルール: 2 年 (基本分析: 1.38 もしくは 1.30 年)	-¥518,042
2	治療中止ルール: 10 年 (基本分析: 1.38 もしくは 1.30 年)	-¥1,247,724
3	合併症ごとの効用値の低下: 含めない (基本分析: 含める)	-¥136,732
4	ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合: 100% (基本分析: █████ %)	¥86,949
5	ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合: 50% (基本分析: █████ %)	-¥18,955
6	ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合: █████ % (基本分析: █████ %)	-¥68,512
7	ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合: 7.58% (基本分析: █████ %)	-¥114,270
8	ベースライン時点で 2 型糖尿病を合併している患者の割合: 0% (基本分析: █████ %)	-¥117,641
9	MAFLD に特有な費用と効用値: 含める (基本分析: 含めない)	-¥117,774
10	治療の 1 サイクルあたりの全体的な中止率: ██████████	-¥119,902
11	治療の 1 サイクルあたりの全体的な中止率: ██████████	-¥102,270
12	治療の 1 サイクルあたりの全体的な中止率: ██████████	-¥25,840
13	割引率: 0% (基本分析: 2%)	-¥131,293
14	割引率: 1% (基本分析: 2%)	-¥124,199
15	割引率: 2% (基本分析: 2%)	-¥116,862
16	割引率: 3% (基本分析: 2%)	-¥109,447
17	割引率: 4% (基本分析: 2%)	-¥102,066

略語: ICER: incremental cost-effectiveness ratio; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; QALY: quality-adjusted life-year.

2 型糖尿病を合併している集団の割合を 0% から有病率(████ %)まで変化させた結果はいずれもドミナントであり、基本分析との間に大きな違いは認められなかった。また、2 型糖尿病を合併している集団(████ 100%)と 2 型糖尿病を合併していない集団(0%)での結果でも基本分析との間に大きな違いは認められなかった。

5.1.3 分析の妥当性の検討

モデルの妥当性について下記の検討及び確認を実施した。

● 外的妥当性

モデル仕様書及びモデル結果に基づき、不確実性について外部の臨床専門家による検討及び確認を 2 回受けた。モデル化の手法は、臨床専門家から得られたフィードバックを考慮して調整した。会議の目的は、モデルの手法、未解決の不確実性、モデル構造、シナリオ分析、想定されるモデリング上の仮定及びパラメータ値の検討及び確認（入力データの妥当性及び、関連データが存在しない場合のパラメータ値に関する提案を含む）、モデル結果の臨床的妥当性の検討及び確認、基本分析として使用すべき、又はシナリオ分析で検討すべきモデル設定を確認することであった。

それに加えて、より詳細な 2 型糖尿病のモデリングに特有の仮定を見直し、精緻化するための代謝性疾患の臨床管理及び研究を専門とする教授と、高度な糖尿病治療及び研究に専門知識を有する臨床糖尿病医による追加の外部的な検討及び確認が実施された。さらに、糖尿病モデリング及び医療技術評価に豊富な経験を持つヘルスエコノミストによって、独立した経済的妥当性の検討及び確認も行われた。これらの専門家は、モデルの構造、入力パラメータ、基礎となる仮定（疾患進行、代替エンドポイント（例：HbA1c）、治療の段階的強化経路等）を検討及び確認し、2 型糖尿病に関連したモデルが最新の臨床エビデンス、ガイドラインに基づくマネジメント、そして技術的基準を正確に反映していることを確認した。これにより、糖尿病アウトカムに関するモデルの技術的妥当性が担保されている。

● 内的妥当性

モデルの完成後、モデルの構築チームと同等以上の経験を有し、かつモデルのプログラミングには関与していない独立したヘルスエコノミストのチームによって、下記の 2 つのチェックリストを用いた技術的品質を確認した。

- 品質管理チェックリスト (Quality control checklist) : モデル内の全てのセルを確認し、全ての数式が正しいこと、マクロが正確にコーディングされていること、参照が適切であること、スペルや文法の誤りがなく、書式が一貫していることを確認した。
- 内部での検討及び確認のチェックリスト (Internal validation checklist) : さまざまなシナリオを設定し、モデルが適切に反応するかを確認した。たとえば、全ての効用値を 1 に設定した場合、LY は QALY と等しくなる、等。また、極端な値を入力してもモデルが期待どおりに機能することを確認するためのテストも行った。

さらに、独立したアナリストによって、全てのモデル入力値が引用情報と照合され、入力情報の品

質確認が行われた。また、独立系企業である [REDACTED] による外部での検討及び確認プロセスも経た。この検討及び確認は包括的なものであり、Visual Basic for Applications (VBA) の全てのコード行を精査し、その技術的正確性が確認された。確認は、モデル内で実装されているリスク方程式の検討に重点が置かれた。[REDACTED] からのフィードバックはモデルに反映され、モデルの堅牢性と信頼性が確認された。

5.1.4 分析結果の解釈

分析結果の解釈について下記の表に記載した。

分析対象集団	肥満症*患者 *高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 ・BMI が 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 **肥満に関連する健康障害: 1) 耐糖能障害 (2 型糖尿病・耐糖能異常等) 2) 脂質異常症 3) 高血圧 4) 高尿酸血症・痛風 5) 冠動脈疾患 6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 8) 月経異常・女性不妊 9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 10) 運動器疾患(変形性関節症:膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症) 11) 肥満関連腎臓病
比較対照技術	セマグルチド
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	☒ 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 (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	評価対象集団においてチルゼパチドは健康アウトカムを 0.160 QALY 改善し、かつコストを¥18,715 削減しており、かつ、一次元感度分析及び確率的感度分析の結果等を考慮しても、同様の傾向を示していることから、「ドミナント」の区分に相当すると考える。

5.1.5 価格調整率の重み【該当する場合のみ】

該当なし

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	Microsoft 365 MSO 2509 64 bit	2024-13689_Global CEM_V2.3_Tirzepatide_Obesity_Japan_23April2026	メール添付、Microsoft Teams フォルダ

7. 実施体制

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: チルゼパチドの費用対効果評価実施に対する医療経済学的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: チルゼパチドの費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

名前: [REDACTED]

所属: [REDACTED]

役割: チルゼパチドの費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反: 日本イーライリリー株式会社から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

8. 参考文献

-
- ¹ 中央社会保険医療協議会. 新医薬品一覧表(令和7年3月19日収載予定) 2025 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001440798.pdf>.] (アクセス日:2025年10月10日)
- ² 日本イーライリリー株式会社. 申請資料概要 (CTD 2.5) 2024 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20241223001/index.html>.] (アクセス日:2025年10月10日)
- ³ 日本イーライリリー株式会社. 添付文書 ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス／ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス／ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス／ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス／ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス／ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス(2025年7月改訂 (第3版)) 2025 [Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/530471_2499422G7022_1_04] (アクセス日:2025年12月3日)
- ⁴ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター (C2H). 費用対効果評価の制度化以後 (2019.4~)に選定された品目 [Available from: <https://c2h.niph.go.jp/results/item.html>.] (アクセス日:2025年10月10日)
- ⁵ Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23 Suppl 1:3-16.
- ⁶ World Health Organization. Obesity and overweight 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.] (アクセス日:2025年10月10日)
- ⁷ World Health Organization. The global action plan on physical activity 2018 - 2030 [Available from: <https://www.who.int/initiatives/gappa/action-plan>. (アクセス日:2025年11月28日)
- ⁸ World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023 [Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>.] (アクセス日:2025年10月10日)
- ⁹ 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022 [Available from: <https://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html>.] (アクセス日:2025年10月10日)
- ¹⁰ Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, Kadota A, El-Saed A, Kadowaki S, et al. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in

the United States. *Metabolism*. 2009;58(8):1200-7.

¹¹ Gill TP. Cardiovascular risk in the Asia-Pacific region from a nutrition and metabolic point of view: abdominal obesity. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2001;10(2):85-9.

¹² Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *World Rev Nutr Diet*. 2005;94:1-12.

¹³ 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告(第 2 部 身体状況調査の結果) [Available from:

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html.] (アクセス日:2025 年 10 月 10 日)

¹⁴ 総務省統計局. 人口推計(2019 年(令和元年)10 月 1 日現在) 2019 [Available from: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2019np/index.html#a05k01-a>.] (アクセス日:2025 年 10 月 10 日)

¹⁵ 株式会社日本総合研究所リサーチ・コンサルティング部門. 効果的な保健医療の実施に対する提言—肥満症を対象とした考察 2021 [Available from:

<https://www.jri.co.jp/page.jsp?id=101577>.] (アクセス日:2025 年 10 月 10 日)

¹⁶ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 最適使用推進ガイドライン チルゼパチド 2025 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000274411.pdf>.] (アクセス日:2025 年 10 月 10 日)

¹⁷ Muramoto A, Matsushita M, Kato A, Yamamoto N, Koike G, Nakamura M, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(5):e466-75.

¹⁸ Iwabu M, Yamauchi T, Shimomura I, Eguchi K, Ogawa Y. Perceptions, attitudes and barriers to obesity management: Japanese data from the ACTION-IO study. *J Diabetes Investig*. 2021;12(5):845-58.

¹⁹ 富士フイルム富山化学株式会社. 添付文書 サノレックス錠 0.5mg(2024 年 8 月改訂(第 2 版)) 2024 [Available from:

https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400022_1190008F1020_4_04.] (アクセス日:2025 年 10 月 10 日)

²⁰ 日本イーライリリー株式会社. 医薬品リスク管理計画(RMP)「ゼップバウンド皮下注アテオスに関する適正使用のお願い」 2025 [Available from:

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/7f2779df-09ef-4781-803f-e4dbe1f30b00/530471_24994A8G7026_005RMP.pdf] (アクセス日:2025 年 12 月 3 日)

²¹ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター (C2H). 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 [Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf.] (アクセス日: 2025 年 10 月 10 日)

²² Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.

²³ Alba M, Yee J, Frustaci ME, Samtani MN, Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes*. 2021;11(2):e12432.

²⁴ Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, McCuen-Wurst C, Jones E, McAllister C, et al. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obes Sci Pract*. 2023;9(2):127-36.

²⁵ Altintas Dogan AD, Hilberg O, Hess S, Jensen TT, Bladbjerg EM, Juhl CB. Respiratory Effects of Treatment with a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Patients Suffering from Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:405-14.

²⁶ Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-16.

²⁷ Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-54.

²⁸ Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahamadze C, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide, 3.0 mg, Once Daily vs Placebo in Patients With Poor Weight Loss Following Metabolic Surgery: The BARI-OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*. 2023;158(10):1003-11.

²⁹ Dearos Sanchis M, Voltas Arribas B, Carrasco-Querol N, Sauras Colón E, Sánchez Juan C. [Impact on weight loss and body composition of a food education intervention associated with Liraglutide treatment to address obesity]. *Nutr Hosp*. 2024;41(3):585-93.

³⁰ 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.

³¹ Gabe MBN, Breitschaft A, Knop FK, Hansen MR, Kirkeby K, Rathor N, et al. Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric

emptying in adults living with obesity: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(10):4480-9.

³² Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):890-9.

³³ Khoo J, Hsiang J, Taneja R, Law NM, Ang TL. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(12):1814-7.

³⁴ Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(5):941-9.

³⁵ Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satyrganova A, le Roux CW, McGowan B, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398(10317):2160-72.

³⁶ Lofton HF, Maranga G, Hold R, Fielding G, Youn H, Gujral A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weight loss using liraglutide 3.0 mg for weight recurrence after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2025;21(2):135-45.

³⁷ Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):511-22.

³⁸ Gudbergesen H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(2):314-23.

³⁹ Miach PJ, Thomson W, Doyle AE, Louis WJ. Double-blind cross-over evaluation of mazindol in the treatment of obese hypertensive patients. *Med J Aust.* 1976;2(10):378-80.

⁴⁰ Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(1):75-86.

⁴¹ Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, et al. Effects of

liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):595-605.

⁴² Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, Agersnap M, Baekdal M, Brønden A, et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: A randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2557-64.

⁴³ Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):705-19

⁴⁴ O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637-49.

⁴⁵ Ravussin, E; Sanchez-Delgado, G; Martin, CK et al. The Effect of Tirzepatide during Weight Loss on Metabolic Adaption, Fat Oxidation, and Food Intake in People With Obesity. *Diabetes Conference: 83rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA.* 2023;72(Supplement 1).

⁴⁶ Garvey, WT; Blüher, M; Contreras, CKO et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2025;393(7):635-647.

⁴⁷ Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022;118(2):371-81.

⁴⁸ Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(7):687-99.

⁴⁹ Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(3):529-36.

⁵⁰ Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or

Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1085-93.

⁵¹ Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51.

⁵² Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.

⁵³ Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-9.

⁵⁴ Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.

⁵⁵ Slama G, Selmi A, Hautecouverture M, Tchobroutsky G. Double blind clinical trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diabete Metab*. 1978;4(3):193-9.

⁵⁶ Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-30.

⁵⁷ Apperloo, EM; Gorriz, JL; Soler, MJ et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nat Med*. 2025;31(1):278-285.

⁵⁸ Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.

⁵⁹ Davies M, Færch 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.

⁶⁰ 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.

⁶¹ 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.

⁶² Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-91.

⁶³ 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.

⁶⁴ Mu, Y; Bao, X; Eliaschewitz, FG et al. Efficacy and Safety of Once Weekly Semaglutide 2.4 mg for Weight Management in a Predominantly Asian Population With Overweight or Obesity in the Step 7 Randomised Clinical Trial. *Obesity Facts*. 2023;16(Supplement 1):42-43.

⁶⁵ Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(2):138-50.

⁶⁶ Bliddal, H; Bays, H; Czernichow, S et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *New England journal of medicine*. 2024;391(17):1573-1583.

⁶⁷ McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):631-42.

⁶⁸ Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-84.

⁶⁹ Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1394-407.

-
- ⁷⁰ WHARTON, S; FREITAS, P; HJELMESÆTH, J et al. 1966-LB: Efficacy and Safety of Semaglutide 7.2 mg in Obesity—STEP UP Trial. *Diabetes*. 2025;74(Supplement_1).
- ⁷¹ LINGVAY, I; BERGENHEIM, SJ; BUSE, JB et al. 1978-LB: Efficacy and Safety of Semaglutide 7.2 mg in Obesity and Type 2 Diabetes—STEP UP T2D Trial. *Diabetes*. 2025;74(Supplement_1).
- ⁷² Papamargaritis D, Al-Najim W, Lim JZM, Crane J, Bodicoat DH, Barber S, et al. Effectiveness of integrating a pragmatic pathway for prescribing liraglutide 3.0 mg in weight management services (STRIVE study): a multicentre, open-label, parallel-group, randomized controlled trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;39:100853.
- ⁷³ Packer, MA-O; Zile, MR; Kramer, CM et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. (1533-4406 (Electronic)).
- ⁷⁴ Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
- ⁷⁵ Frias, JP; Jastreboff, AM; le Roux, CW et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity in People With Type 2 Diabetes (SURMOUNT-2): A Double-Blind, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613–626.
- ⁷⁶ Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Author Correction: Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2024;30(6):1784.
- ⁷⁷ Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2024;331(1):38-48.
- ⁷⁸ Aronne, LJ; Horn, DB; le Roux, CW et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2025;11.
- ⁷⁹ Zhao L, Cheng Z, Lu Y, Liu M, Chen H, Zhang M, et al. Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults With Obesity: The SURMOUNT-CN Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2024;332(7):551-60.
- ⁸⁰ Kadowaki, T; Kiyosue, A; Shingaki, T et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide in Japanese patients with obesity disease (SURMOUNT-J): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(5):384-396.
- ⁸¹ Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al.

Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1193-205.

⁸² Thakur U, Bhansali A, Gupta R, Rastogi A. Liraglutide Augments Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study. *Obes Surg*. 2021;31(1):84-92.

⁸³ Yang, J; Turk, N; Huynh, R et al. Turning the Tide of Obesity Medicine: Tirzepatide in the Reversal of Lipotoxicity and Adipose Tissue Dysfunction in Humans with Overweight/Obesity. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2025;168.

⁸⁴ Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Yoshioka K, Kondo M, Wakabayashi Y. Usefulness of mazindol in combined diet therapy consisting of a low-calorie diet and Optifast in severely obese women. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(4):125-32.

⁸⁵ 日本イーライリリー株式会社. ゼップバウンド インタビューフォーム 2025 年 7 月改訂(第 3 版)
[Available from:
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530471_2499422G7022_1_4F.pdf] (アクセス日:2025 年 12 月 3 日)

⁸⁶ ノボノルディスクファーマ株式会社. ウゴービ インタビューフォーム 2025 年 7 月改訂(第 4 版)
[Available from:
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/620023_2499418G5023_1_002_4F.pdf] (アクセス日:2025 年 12 月 3 日)

⁸⁷ ノボノルディスクファーマ株式会社. プレスリリース PRESS-21-37 2021 年 11 月 16 日
[Available from:
<https://www.novonordisk.co.jp/content/dam/nncorp/jp/ja/news/media/2021/11/21-37.pdf>] (アクセス日:2025 年 10 月 10 日)

⁸⁸ Data on File. SURMOUNT-J Clinical Study Report. 2023.

⁸⁹ Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *New England Journal of Medicine* 2025;392:958-971.

⁹⁰ Batterham R. Obesity clinical validation call. 22nd November 2022.

⁹¹ Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1553-1564.

⁹² Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. *Sleep Medicine* 2024.

⁹³ Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *BMJ*

2017a;359:j5019.

⁹⁴ Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017b;357:j2099.

⁹⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity (TA494). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta494>. 2017. (アクセス日:2025 年 12 月 2 日)

⁹⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for managing overweight and obesity (TA875). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875>. [Last accessed April 2023]. 2023.

⁹⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liraglutide for managing overweight and obesity (TA664). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664>. [accessed: September 2022]. , 2020.

⁹⁸ Institute for Clinical and Economic Review. Medications for Obesity Management: Effectiveness and Value Evidence Report. Available from: <https://icer.org/assessment/obesity-management-2022/#timeline>. 2022. (アクセス日:2025 年 12 月 2 日)

⁹⁹ Kent S, Aveyard P, Astbury N, et al. Is Doctor Referral to a Low-Energy Total Diet Replacement Program Cost-Effective for the Routine Treatment of Obesity? *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:391-398.

¹⁰⁰ Avenell A, Robertson C, Skea Z, et al. Bariatric surgery, lifestyle interventions and orlistat for severe obesity: the REBALANCE mixed-methods systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22:1-246.

¹⁰¹ Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-190, 215-357, iii-iv.

¹⁰² Lester ELW PR, Birch DW, Sharma AM, So H, Ye F, Klarenbach SW. . The real-world cost-effectiveness of bariatric surgery for the treatment of severe obesity: a cost-utility analysis. *CMAJ Open* 2021;9:E673-e679. *CMAJ Open* 2021;9:E673–E679.

¹⁰³ Kim N, Wang J, Burudpakdee C, et al. Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2022;28:740-752.

¹⁰⁴ Ara R, Blake L, Gray L, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A

systematic review. *Health Technol Assess* 2012;16:iii-xiv, 1-195.

¹⁰⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for managing overweight and obesity (GID-TA10765). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10765/>. 2022. (アクセス日: 2025 年 12 月 2 日)

¹⁰⁶ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Semaglutide, Public Summary Document. March 2022. 2022.

¹⁰⁷ Lopes S, Meincke HH, Lamotte M, et al. A novel decision model to predict the impact of weight management interventions: The Core Obesity Model. *Obes Sci Pract* 2021;7:269-280.

¹⁰⁸ Boyers D, Retat L, Jacobsen E, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery and non-surgical weight management programmes for adults with severe obesity: a decision analysis model. *International Journal of Obesity* 2021;45:2179-2190.

¹⁰⁹ Lee M, Lauren BN, Zhan T, et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract* 2020;6:162-170.

¹¹⁰ Wang BC, Wong ES, Alfonso-Cristancho R, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgical procedures for the treatment of severe obesity. *Eur J Health Econ* 2014;15:253-63.

¹¹¹ Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *New England Journal of Medicine* 2012;367:695-704.

¹¹² Steffen R, Potoczna N, Bieri N, et al. Successful multi-intervention treatment of severe obesity: a 7-year prospective study with 96% follow-up. *Obesity surgery* 2009;19:3-12.

¹¹³ Ricci C, Gaeta M, Rausa E, et al. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obesity surgery* 2015;25:397-405.

¹¹⁴ Eli Lilly. SURMOUNT-1 vs STEP-1 MAIC. Lilly Data on File. 2023.

¹¹⁵ Data on File. SURMOUNT-1 Clinical Study Report. 2022.

¹¹⁶ Katsoulis M, Lai AG, Diaz-Ordaz K, et al. Identifying adults at high-risk for change in weight and BMI in England: a longitudinal, large-scale, population-based cohort study using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:681-694.

¹¹⁷ Iyen B, Weng S, Vinogradova Y, et al. Long-term body mass index changes in overweight and obese adults and the risk of heart failure, cardiovascular disease

and mortality: a cohort study of over 260,000 adults in the UK. *BMC Public Health* 2021;21:576.

¹¹⁸ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター [C2H2306] セマグルチド（ウゴービ）報告書（公的分析） Available from: https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2306/C2H2306_Report.pdf (アクセス日:2025 年 11 月 28 日)

¹¹⁹ Eli Lilly. SURMOUNT-2 Japanese cohort data. Lilly Data on File. 2023.

¹²⁰ Eli Lilly. SURMOUNT-2 vs STEP-2 ITC, Lilly Data on File

¹²¹ Burgess KR, Havryk A, Newton S, et al. Targeted case finding for OSA within the primary care setting. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013;9:681-686.

¹²² Leong WB, Arora T, Jenkinson D, et al. The prevalence and severity of obstructive sleep apnea in severe obesity: the impact of ethnicity. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013;9:853-858.

¹²³ Colombo O, Ferretti VV, Ferraris C, Trentani C, Vinai P, Villani S, Tagliabue A. Is drop-out from obesity treatment a predictable and preventable event? *Nutr J*. 2014;13:13. doi: 10.1186/1475-2891-13-13. PMID: 24490952; PMCID: PMC3914843.

¹²⁴ Wang L, Savani RH, Lu Y, et al. State-dependent central synaptic regulation by GLP-1 is essential for energy homeostasis. *Nature Metabolism* 2025:1-16.

¹²⁵ Do D, Lee T, Peasah SK, et al. GLP-1 receptor agonist discontinuation among patients with obesity and/or type 2 diabetes. *JAMA network open* 2024;7:e2413172-e2413172.

¹²⁶ Group LAR. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England journal of medicine* 2013;369:145-154.

¹²⁷ Yamamoto N, Ejima K, Mestre LM, Owora AH, Inoue M, Tsugane S, Sawada N. Body mass index trajectories and mortality risk in Japan using a population-based prospective cohort study: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Epidemiol*. 2024 Feb 1;53(1):dyad145. doi: 10.1093/ije/dyad145. PMID: 37878816; PMCID: PMC10859135.

¹²⁸ Johansson S, Rosengren A, Young K, et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:53.

¹²⁹ Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke* 2001;32:2131-6.

¹³⁰ Touzé E, Varenne O, Chatellier G, et al. Risk of myocardial infarction and

vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005;36:2748-55.

¹³¹ Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, et al. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7.

¹³² Seko Y, Yamaguchi K, Shima T, et al. The greater impact of PNPLA3 polymorphism on liver-related events in Japanese non-alcoholic fatty liver disease patients: A multicentre cohort study. *Liver International* 2023;43:2210-2219.

¹³³ National Bariatric Surgery Registry (NBSR). Third Registry Report 2020.

[Available from: <https://www.e-dendrite.com/wp-content/uploads/2024/12/NBSR2020.pdf>] (アクセス日:2025 年 12 月 3 日) .

¹³⁴ Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014;10:355-362.

¹³⁵ Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001599.

¹³⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s. NICE Guidelines, NG202. Available at:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng202/chapter/1-Obstructive-sleep-apnoeahypopnoea-syndrome>. (アクセス日:2025 年 11 月 28 日)

¹³⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pitolisant hydrochloride for treating excessive daytime sleepiness caused by obstructive sleep apnoea.

Technology appraisal guidance (TA776). Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta776>. (アクセス日:2025 年 11 月 28 日) . 2022.

¹³⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Solriamfetol for treating excessive daytime sleepiness caused by obstructive sleep apnoea.

Technology appraisal guidance (TA777). Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta777>. (アクセス日:2025 年 11 月 28 日) . 2022.

¹³⁹ Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Association between mortality and incidence rates of coronary heart disease and stroke: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Int J Cardiol* 2016;222:281-286.

¹⁴⁰ Tatsuno I, Gerlier L, Olivieri A-V, et al. 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:e000302.

¹⁴¹ Wilkinson L, Yi N, Mehta T, et al. Development and validation of a model for predicting incident type 2 diabetes using quantitative clinical data and a Bayesian logistic model: A nationwide cohort and modeling study. *PLoS Med* 2020;17:e1003232.

¹⁴² D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.

¹⁴³ D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139:272-81.

¹⁴⁴ Cui J, Forbes A, Kirby A, et al. Laboratory and non-laboratory-based risk prediction models for secondary prevention of cardiovascular disease: the LIPID study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:660-8.

¹⁴⁵ Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56:1925-33.

¹⁴⁶ Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med* 2003;25:290-5.

¹⁴⁷ Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:945-52.

¹⁴⁸ Shiroywa 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;24:1193-1202.

¹⁴⁹ Eli Lilly Japan K. K. BMI Utility Study Report. 2025.

¹⁵⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-108.

¹⁵¹ Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value in Health* 2014;17:462-470.

¹⁵² Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making* 2011;31:800-804.

-
- ¹⁵³ Søltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res* 2009;18:1293-9.
- ¹⁵⁴ McDaid C, Griffin S, Weatherly H, et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.
- ¹⁵⁵ Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetol* 2019;56:309-319.
- ¹⁵⁶ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター [C2H2007] セマグルチド (リベルサス) 報告書(公的分析)[Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000275486.pdf>] (アクセス日:2025 年 12 月 3 日)
- ¹⁵⁷ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 最適使用推進ガイドライン セマグルチド 2025 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000274411.pdf>.] (アクセス日: 2025 年 12 月 2 日)
- ¹⁵⁸ 厚生労働省 令和7年度薬価改定について「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件(告示)」[Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00063.html] (アクセス日:2025 年 11 月 28 日)
- ¹⁵⁹ 中央社会保険医療協議会 総会第 614 回資料 (2025 年 8 月 6 日)
Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001533240.pdf>
- ¹⁶⁰ Japan Diabetes Society. *Diabetes Guideline 2024: Chapter 8*. 2024.
- ¹⁶¹ Sugiyama T, Yanagisawa-Sugita A, Tanaka H, et al. Different incidences of diabetic retinopathy requiring treatment since diagnosis according to the course of diabetes diagnosis: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2023;13:10527.
- ¹⁶² Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.
- ¹⁶³ Kaneko M, Fujihara K, Yamamoto M, et al. Incidence and Risk Factors for Amputation in Patients with Diabetes in Japan—Historical Cohort Study Using a Nationwide Claims Database. *Diabetes* 2018;67:637-P.
- ¹⁶⁴ Oe M, Takehara K, Ohashi Y, et al. Incidence of foot ulcers in patients with diabetes at a university hospital in Tokyo over a 5-year period. *Diabetology International* 2015;6:55-59.

¹⁶⁵ Iwase M, Fujii H, Nakamura U, et al. Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;137:183-189.

¹⁶⁶ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター [C2H2212] チルゼパチド (マンジャロ) 報告書(企業分析) Available from:
https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2212/C2H2212_Company.pdf (アクセス日:2025 年 11 月 28 日)

¹⁶⁷ Ku E, Johansen KL, McCulloch CE. Time-centered approach to understanding risk factors for the progression of CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018;13:693-701.