

Cost-effectiveness evaluation of semaglutide for overweight and obesity

Yoko Akune¹⁾, Yuta Suzuki²⁾, Kaori Fujito³⁾, Makiko Kohno³⁾,
Motoko Tanaka⁴⁾, Eri Hoshino⁴⁾, Takeru Shirowa²⁾,
Rei Goto^{1,5)}, Takashi Fukuda²⁾

¹⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

²⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

³⁾ Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

⁴⁾ Department of Health Policy, Research Institute, National Center for Child Health and Development

⁵⁾ Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

肥満症に対するセマグルチドの費用対効果評価

阿久根 陽子¹⁾, 鈴木 裕太²⁾, 藤戸 香理³⁾, 河野 眞貴子³⁾,
田中 素子⁴⁾, 星野 絵里⁴⁾, 白岩 健²⁾, 後藤 励^{1,5)}, 福田 敬²⁾

¹⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

²⁾ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

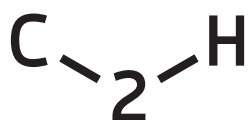
³⁾ 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

⁴⁾ 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 政策科学研究部

⁵⁾ 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

目次

Abstract	5
抄録	6
略語表	7
0. 分析枠組み	9
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	10
1.1 評価結果の概要	10
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	14
1.3 公的分析における参考事項	14
2. 追加的有用性の評価	19
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	19
2.1.2 実施の流れ	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	19
2.1.4 使用したデータベース	20
2.1.5 使用した検索式	20
2.1.6 検索結果	22
2.1.7 臨床試験の概要	23
2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	32
【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】	33
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	33
2.4 追加的有用性に関する評価	35
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	37
3. 費用対効果の評価	38
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	38
3.1.1 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(a))	38
3.1.2 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(b))	40
3.1.3 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(a)及び(b)で共通)	40
3.1.4 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(a)のみ)	45
3.1.5 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(b)のみ)	46
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	46



3.3 実施が必要な再分析の概要	46
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	46
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	47
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	47
3.4.1 肥満症治療の継続率について	47
【具体的な再分析の内容】	47
3.4.2 肥満症治療の継続率上昇効果について	48
【具体的な再分析の内容】	49
3.4.3 食事療法・運動療法の長期的効果について	49
【具体的な再分析の内容】	50
3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	50
3.5.1 Stopping ruleについて	50
【具体的な再分析の内容】	50
3.5.2 治療期間の延長について	51
【具体的な再分析の内容】	51
4. 分析結果	53
4.1 再分析における基本分析の結果	53
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	53
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	54
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	57
4.2 再分析における感度分析の結果	58
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	59
4.4 分析結果の解釈	60
4.5 価格調整率の重み	61
5. 参考文献	62

Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer of semaglutide (Novo Nordisk Pharma, Ltd.) regarding the additional benefits and cost-effectiveness of semaglutide plus diet and exercise compared to diet and exercise alone in overweight (body mass index (BMI) of 27 kg/m² or more) with at least 2 of the weight-related comorbidities including type 2 diabetes or obesity (BMI of 35 kg/m²) with at least 1 of the following weight-related comorbidities: hypertension, dyslipidemia or type 2 diabetes. The patients with overweight or obesity were divided into two groups: those with and without type 2 diabetes. This report summarizes the findings from ATAG's review and re-analysis.

The manufacturer presented the patient individual data from the STEP6 trial, a randomized controlled trial in patients with overweight or obesity, to assess the additional benefits of semaglutide plus diet and exercise over diet and exercise alone. Evidence showed that semaglutide plus diet and exercise was associated with a statistically significant reduction in body weight from baseline compared to diet and exercise alone for the two groups based on type 2 diabetes. Similar findings were observed for systolic blood pressure, total cholesterol, and HbA1c in the two groups. Based on the findings, the manufacturer suggested that semaglutide plus diet and exercise had additional benefits compared to diet and exercise alone. The ATAG conducted a systematic review, and identified a total of three trials, consisting of STEP6, STEP1, and STEP2, from the literature. The results of the three trials on the literature were similar to those from STEP6 presented by the manufacturer. The ATAG concluded that semaglutide had additional benefits compared with diet and exercise alone for the patients with overweight or obesity.

The manufacturer submitted a cost-effectiveness analysis over a 40-year time horizon using a multi-state Markov model simulating the progression of overweight or obesity with semaglutide plus diet and exercise versus diet and exercise alone. The ATAG identified several challenges with the manufacturer's analysis. First, the drop-out rates of semaglutide and/or diet and exercise in the manufacturer's model were based on the studies in Italy and the US. The ATAG used rates based on Japanese data to reflect actual clinical evidence in Japan. Second, the improvement of treatment (diet and exercise) adherence due to early weight loss by semaglutide was sustained after stopping semaglutide. This sustained improvement was considered part of the treatment effects of semaglutide, but was not supported by evidence and the ATAG updated their model to assume that the effect of semaglutide would be disappeared in 1-10 years after stopping semaglutide. Third, the benefits of diet and exercise (e.g., weight loss) at 9 months were maintained throughout life. There is uncertainty around long term effects of diet and exercise. The ATAG assumed that the effects of diet and exercise would disappear in 1-10 years after the first year of treatment.

In the ATAG' base-case analysis, semaglutide plus diet and exercise was associated with more QALYs (incremental QALYs: 0.02 QALYs) and higher costs (incremental costs: JPY 422,553) than diet and exercise alone for patients with overweight or obesity and with type 2 diabetes, leading to an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 18,216,862/QALY. For patients with overweight or obesity and without type 2 diabetes, the ATAG' base-case ICER was JPY 13,095,027/QALY (incremental QALYs: 0.03 QALYs, incremental costs: JPY 355,601). In conclusion, for patients with overweight or obesity, the results by the ATAG suggested that the ICERs of semaglutide plus diet and exercise compared to diet and exercise alone were likely to be "more than JPY 10 million per QALY" from the perspective of public healthcare payer in Japan.

Keywords: Semaglutide, Overweight, Obesity, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、セマグルチドの製造販売業者(ノボノルディスクファーマ株式会社)より提出された、2型糖尿病を合併した肥満症患者及び2型糖尿病を合併していない肥満症患者におけるセマグルチドの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書では、その結果と公的分析が実施した再分析の内容を要約している。製造販売業者は、セマグルチド+食事療法・運動療法と食事療法・運動療法を比較したランダム化比較試験(RCT)であるSTEP6試験の個別被験者データに基づき各集団における追加的有用性を評価した。68週時点でのベースラインからの体重変化、収縮期血圧の変化、総コレステロール値の変化、HbA1c値の変化は各集団において統計学的に有意な減少を示したことに基づき、セマグルチドの追加的有用性を主張した。公的分析は、システマティックレビューにおいて特定したSTEP6試験、STEP1試験、STEP2試験に基づく各集団の体重変化などの有効性データが製造販売業者の提示したSTEP6試験の個別被験者データとおおむね一致することから、製造販売業者による追加的有用性の主張は受け入れ可能と判断した。

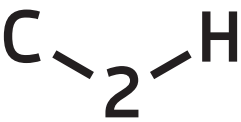
製造販売業者は、肥満症患者の主要な健康状態の自然歴、治療後の臨床経過をモデル化したマルコフコホートモデルを用いて費用効果分析を実施した。公的分析は、製造販売業者が実施した分析には、①肥満症治療の継続率、②セマグルチドにおける肥満症治療の継続率上昇効果、③生涯にわたる食事療法・運動療法の有用性において課題が認められたため、再分析を実施した。①では日本での診療実態を反映させるために、製造販売業者の採用したイタリアとアメリカの研究に基づく継続率ではなく、日本のデータに基づく継続率を採用した。②では、肥満症治療の継続率上昇効果がセマグルチドの治療中止後も生涯継続する設定を支持するデータがないことから、1年から10年で線形に減弱すると仮定して再分析を行った。③では、食事療法・運動療法の治療効果が生涯継続する設定を支持するデータが限定的で不確実性が大きいと、1年から10年で線形に減弱すると仮定して再分析を行った。

公的分析の2型糖尿病を合併した肥満症患者における基本分析では、食事療法・運動療法と比較してセマグルチドは422,553円の増分費用と0.02質調整生存年(QALYs)の増分効果が生じ、増分費用効果比(ICER)は、18,216,862円/QALYであった。2型糖尿病を合併していない肥満症患者における基本分析では、食事療法・運動療法と比較してセマグルチドは355,601円の増分費用と0.03質調整生存年(QALYs)の増分効果が生じ、増分費用効果比(ICER)は、13,095,027円/QALYであった。以上より、日本の公的医療の立場において、食事療法・運動療法に対するセマグルチドのICERは、2型糖尿病を合併した肥満症患者及び2型糖尿病を合併していない肥満症患者において「1,000万円/QALY以上」の範囲に入る可能性が高いことが示唆された。

キーワード：セマグルチド, 肥満症, 費用効果分析, 医療技術評価

略語表

略語	正式表記
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BMI	Body mass index
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CI	Confidence interval
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
EQ-5D	EuroQoL 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 dimensions 3 levels
ERG	evidence review group
ESC	Economics Sub Committee
evLY	Equal-value life year
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting plasma glucose
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobin a1c
HDL	High density lipoprotein
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IPD	individual participant/patient data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWQOL-Lite-CT	Impact of Weight on Quality of Life-Lite for Clinical Trials Version
JASSO	Japanese Society for the Study of Obesity
LY	Life year
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
NGT	Normal glucose tolerance
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome
PAS	Patient access scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient-reported outcomes
PSCR	Pre-Sub-Committee Response
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial



SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SBP	Systolic blood pressure
SF-36v2	Short Form 36 version 2
SGLT2	Sodium glucose cotransporter2
SU	Sulfonylureas
TGA	Therapeutics Goods Administration
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WAC	Wholesale acquisition cost

0. 分析枠組み

対象品目名は「セマグルチド(ウゴービ皮下注)」で、製造販売業者はノボノルディスクファーマ株式会社である。セマグルチドは肥満症を対象とする治療薬であり、2023年11月15日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測は328億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2024年2月22日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	肥満症(肥満に起因ないし関連する健康障害 [†] を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする病態であり、疾患単位として取り扱われるもの) [‡] を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。 2型糖尿病を合併している肥満症患者 2型糖尿病を合併していない肥満症患者 [†] 健康障害の定義は「肥満症診療ガイドライン2022」に準ずる。 [‡] ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 • BMIが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
分析対象集団を設定した理由 (適宜記載)	2型糖尿病患者を合併している肥満症患者は合併していない肥満症患者と比較して心血管疾患のイベント発生リスクが高いことに加えて、セマグルチドの体重減少効果も異なるために、2型糖尿病を合併している肥満症患者を個別に分析対象集団として設定することが適当であると考ええる。
比較対照技術名	分析対象集団(a)(b)：食事療法・運動療法 (評価対象技術：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	分析対象集団(a)(b)：肥満症診療ガイドライン2022によると、肥満症における基本的な治療法は食事療法・運動療法をはじめとした生活習慣改善である。これらの治療法で減量効果が不十分な場合に薬物療法や外科治療が行われる。ウゴービの添付文書では、効能又は効果は「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(後略)」であり、重要な基本的注意として、「本剤投与中は食事療法・運動療法を継続すること」とされている。以上から、比較対照技術は食事療法・運動療法とすることが適当である。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細：) 無
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	食事療法・運動療法の詳細については「最適使用推進ガイドライン セマグルチド(遺伝子組換え)」5.投与対象となる患者(https://www.pmda.go.jp/files/000265450.pdf)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。

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるセマグルチドの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関のほかに米国ICERの評価結果も加えて調査を行い、製造販売業者の報告内容と比較した。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を、表1-1-1、1-1-2に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術評価機関の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容と比較した。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	- 推奨 - 評価ステータス: 最終ガイダンス	- 条件つき推奨(具体的に: commercial arrangementに従う)[1] - 評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	- 条件つき推奨(具体的に: レビュー時の適応: 開始時のBMIが30kg/m²以上(肥満)、または1つ以上の体重に関連する健康障害を有する27kg/m²以上30kg/m²未満(過体重)の成人に対する、体重減少や体重維持を含む体重管理のためのカロリーを制限した食事および身体活動量の増加に対する補助療法。 - SMCの制限: BMI30kg/m²以上*で、1つ以上の体重に関連する健康障害を有する患者。患者はSpecialist Weight Management Serviceを受ける必要がある。 *白人集団に比較して低いBMIでも肥満によるリスクがその集団と同等であることが知られている少数の民族集団では、より低いBMIの閾値が適している場合がある。 - 第III相試験では、食事と運動の補助療法として、セマグルチドはプラセボと比較してBMI30kg/m²以上または27kg/m²以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する患者において、体重が有意に減少することが示された。 - この通知はNHS Scotland PAS契約が承認され、決定の根拠となった費用対効果の結果が得られている場合、あるいは同等またはそれ以下のPAS/薬価の場合にのみ適用される。)	条件つき推奨(具体的に: PAS価格)[2]
フランス	HAS	- SMR: substantial - ASMR: V 効率性評価: あり(主なICERの値: 企業提出 €58,677 per QALY)	- SMR: Important [3] - ASMR: IV - 効率性評価: あり(主なICERの値: 58,677ユーロ/QALY(製造販売業者の提示))[4]
ドイツ	IQWiG	評価なし	左記に同じ
カナダ	CDA-AMC (旧CADTH)	その他(非推奨後、再申請中)	非推奨[5]
オーストラリア	PBAC	非推奨	左記に同じ[6]
米国	ICER	NA	主なICERの値など(USD 237,000/QALY, USD 624,000/LY, USD 234,000/evLY)[7]

表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	左記に同じ
カナダ	CDA-AMC (IHCADTH)	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ
米国	ICER	NA	あり

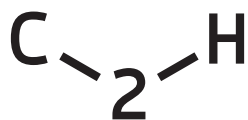
表1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

国名	製造販売業者	公的分析
	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果のURLなど	https://www.nice.org.uk/guidance/ta875	
評価対象技術	セマグルチド	セマグルチド+体重管理、食事療法・運動療法
評価結果	推奨	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	commercial arrangementに従う
評価対象疾患	1. BMIが30kg/m ² 以上で1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する肥満 2. BMIが35kg/m ² 以上で非糖尿病性高血糖および心血管疾患に高いリスクをもつ肥満	1. BMI 30 kg/m ² 以上で少なくとも1つの肥満に関連する健康障害を有する人 2. BMI 35 kg/m ² 以上で非糖尿病性高血糖と心血管疾患の高いリスクを有する人
使用方法	成人および12歳以上の青年に対し、セマグルチド0.25mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mgおよび2.4mgの順に増量し、17週目以降は2.4mgを週1回皮下注射する。	週1回皮下注射(0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法
比較対照	1. 体重管理、食事療法・運動療法 2. Liraglutide (Saxenda) および体重管理、食事療法・運動療法の併用	1. 体重管理、食事療法・運動療法 2. リラグルチド+体重管理、食事療法・運動療法
主要な増分費用効果比の値	1. 企業: £14,827 per QALY gained ERG: £16,337 per QALY gained 2. 企業: dominant ERG: £600 per QALY gained	1. 製造販売業者: 14,827ポンド/QALY ERG:16,337ポンド/QALY 2. 製造販売業者: dominant ERG:600ポンド/QALY

表1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果のURLなど	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-wegovy-full-smc2497/	
評価対象技術	セマグルチド	セマグルチド+食事療法・運動療法
評価結果	条件つき推奨	条件つき推奨



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

表1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果のURLなど	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/fr/wegovy-semaglutide-obesite https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398698/fr/wegovy-semaglutide-obesite	
評価対象技術	セマグルチド	セマグルチド+食事療法・運動療法
評価結果	SMR: substantial ASMR: V 効率性評価: あり	• SMR: Important • ASMR: IV (mineur)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	十分な食事管理の効果が得られない（6か月間の体重減少が5%未満）、BMIが35kg/m²以上で65歳以下の成人患者。食事療法・運動療法を併用する。 医療経済評価では以下のSTEP 1試験の集団が基になった。自己申告による体重管理のための食事療法の失敗歴が少なくとも1回あり、初期のBMIが30kg/m²以上（肥満）または27kg/m²以上30 kg/m²未満（過体重）で体重に関連する合併症（血糖異常 [pre-diabetesまたは2型糖尿病]、高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、または心血管疾患）が少なくとも1つある成人。	BMI 35 kg/m²以上で65歳以下の成人で、十分に管理された栄養療法(6か月時点で5%未満の体重減少)に失敗した人 ※効率性評価の対象集団：STEP1試験に基づく集団(自己申告による体重管理のための食事プログラムで少なくとも1回の失敗歴があり、初期BMIが30kg/m²以上(肥満)または27 kg/m²以上30 kg/m²未満(過体重)で、体重に関連する合併症(例えば、血糖異常(pre-diabetesまたは2型糖尿病)、高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、心血管疾患など)が少なくとも1つ存在する成人)

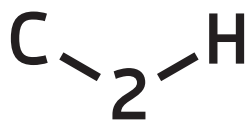
使用方法	0.25mgから開始し、4週間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mgおよび2.4mgの順に増量する。週1回2.4mgの維持量とし、2.4mgを超える用量は推奨しない。	週1回皮下注射(0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法
比較対照	食事療法・運動療法	食事療法・運動療法
主要な増分費用効果比の値	企業提出 €58,677 per QALY	58,677ユーロ/QALY(製造販売業者の提示)

表1-1-3-4 カナダ(CDA-AMC(旧CADTH))における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CDA-AMC(旧CADTH)	
評価結果のURLなど	https://www.cadth.ca/semaglutide-1	
評価対象技術	セマグルチド	セマグルチド+食事療法・運動療法
評価結果	その他(非推奨後、再申請中)	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	- Health Canada indication: 開始時のBMIが30 kg/m²以上(肥満)もしくは高血圧、2型糖尿病、脂質異常症、OSAS等の肥満の合併症を1つ以上有する初期27 kg/m²以上(過体重)の成人患者の食事療法・運動療法の補助療法 - Reimbursement request: 開始時のBMIが35 kg/m²以上でpre-diabetesの成人患者の食事療法・運動療法の補助療法	- Reimbursement request population: BMI 35 kg/m²以上で前糖尿病の成人 - Health Canada indication: BMI 27 kg/m²以上で肥満に関連する健康障害(高血圧、2型糖尿病、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群)を少なくとも1つ有する、またはBMI 30 kg/m²以上
使用方法	セマグルチドを、週1回0.25mgから投与を開始し、4週間ごとに0.5 mg(5週目から8週目)、1.0mg(9週目から12週目)、1.7mg(13週目から16週目)で増量する。それ以降、毎週2.4mgの維持量を継続する。維持量の投与から12週間後(治療開始後28週間)に患者の体重が少なくとも5%減少していない場合、治療の中止が提案される。	週1回皮下注射(0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法
比較対照	標準治療(食事療法・運動療法の定義は1日500キロカロリー不足かつ1週間当たり150分の運動)	食事療法・運動療法(1日当たり500kcalの減量と週に150分の運動)
主要な増分費用効果比の値	\$204,928 per QALY (基本分析/Reimbursement request) \$223,572 per QALY (シナリオ分析/Health Canada indication)	204,928ドル/QALY 223,572ドル/QALY(シナリオ分析)

表1-1-3-5 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果のURLなど	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/semaglutide-PSD-November-2023 https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/semaglutide-psd-03-2022	
評価対象技術	セマグルチド	セマグルチド+食事療法・運動療法
評価結果	非推奨	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	—



評価対象疾患	BMIが40kg/m ² 以上および体重に関連する2つの併存疾患を有し、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、変形性膝関節症またはpre-diabetesのうち少なくとも1つの確定診断がある成人患者。ただし、糖尿病患者を除く。患者は、過去12か月間に生活習慣に基づく適切な体重管理指導を受けている必要があった。	BMI 40 kg/m ² 以上で少なくとも2つの肥満関連の健康障害があり、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、変形性膝関節症、pre-diabetesのうち少なくとも1つで確定診断されており、糖尿病ではなく、過去12か月以内に生活習慣に基づく適切な体重管理介入に参加した成人
使用方法	セマグルチド皮下注射を週に1回行う。推奨開始用量は0.25mgで、4週間ごとに0.5mg、1mg、1.7mg、その後維持用量として2.4mgまで段階的に増量する。個別に調整された臨床的に適切な体重管理プログラムと組み合わせて使用する。	週1回皮下注射(0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法
比較対照	プラセボ（個別に調整された臨床的に適切な体重管理プログラムと組み合わせて使用する）。	食事療法・運動療法
主要な増分費用効果比の値	企業再提出: \$25,000 to < \$35,000 per QALY gained	35,000 to < 45,000ドル/QALY

表1-1-3-6 米国(ICER)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	米国	
機関名	米国ICER	
評価結果のURLなど	https://icer.org/wp-content/uploads/2022/03/ICER_Obesity_Final_Evidence_Report_and_Meeting_Summary_122223.pdf	
評価対象技術	NA	セマグルチド+食事療法・運動療法
評価結果	NA	NA
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NA	NA
評価対象疾患	NA	糖尿病の既往がなく、BMI 30kg/m ² 以上、または27kg/m ² 以上で少なくとも1つの体重関連疾患(高血圧、2型糖尿病、脂質異常症など)を合併している成人
使用方法	NA	週1回皮下注射(0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法
比較対照	NA	食事療法・運動療法
主要な増分費用効果比の値	NA	USD 237,000/QALY, USD 624,000/LY, USD 234,000/evLY

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は概ね妥当なものであった。加えて、公的分析では米国ICERに関する情報を追加した。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE> [1]

- ERGは、治療期間を3年に延長することでICERが増加したことから、より長期間の使用は費用対効果が低い可能性があることを示唆した。
- 製造販売業者のモデルでは、2年間の治療後、3年間でセマグルチドによる体重減少の効果がなくなると仮定した。Committeeは、これは不確実であると結論づけた。セマグルチド投与後に体重減少効果が失われるまでの真の平均時間を示す長期的なエビデンスがまだないことを認めた。臨床専門家の推定の下限(2年)で体重減少効果が失われるという仮定をモデルに含めても、費用対効果の推定に大きな影響はなかった。
- Committeeは、体重の再増加後のセマグルチドによる再治療の費用対効果は、臨床試験にもモデルにも含まれていないため不明であるとした。
- 製造販売業者のモデルでは、長期的な心血管イベントのリスク、および2型糖尿病の発症リスクを推定するためにリスク方程式が使用された。Committeeは、このリスク方程式は定常状態の仮定に基づいており、限定された期間(2年間の治療)で得られたベネフィットにおける長期的なリスクを推定するように設計されていないと指摘した。ERGはリスク方程式に代わる方法はないと説明した。リスク方程式の使用に伴う不確実性はあるが、長期的な健康アウトカムへの影響を推定するための代替方法が提示されていなかったため、Committeeはリスク方程式が利用可能な唯一の方法であると結論付けた。
- ERGが行ったシナリオ分析では、モデル開始時のBMIの平均値を 38.7kg/m^2 から 32.5kg/m^2 に変更した場合、ICERは£16,337/QALYから£22,192/QALYに増加した。
- 製造販売業者は販売承認に基づいて、治療6か月で5%未満の体重減少の集団には治療を中止する設定(stopping rule)を採用した。臨床専門家は、特にセマグルチドに関連する副作用を考慮すると、6か月後に有意な体重減少がなければ、ほとんどの人はセマグルチド治療を継続したくないという点で意見が一致した。また、6か月での治療評価は実臨床で期待されているものであり、stopping ruleは適切であると説明した。Committeeは、stopping ruleをモデルに含めることは適切であると結論づけた。

<SMC> [2]

- 製造販売業者は、ベースラインBMIを 30kg/m^2 にした場合、ICERが基本分析(£13,512)よりも大幅に高くなる(£30,732)ため、実際のICERはスコットランドで治療を受けた患者のBMIの分布に敏感になる可能性があることを強調した。
- セマグルチドに反応しなかった患者(ノンレスポnder)は、食事療法・運動療法の効果に基づいて予後が決定される。このことは、STEP1試験における食事療法・運動療法の集団全体と比較して、

この集団における食事療法・運動療法の有効性の程度が低いことを考慮していない可能性がある。このことはモデリングの限界であるが、ノンレスポnderが有効性の変化を経験しない追加の感度分析が提供され、ICERへの影響は最小限であった。

- 費用効果分析は臨床試験の副次評価項目(per protocol analysis)による有効性に基づくが、主要評価項目(intention to treat analysis)に基づく有効性を用いた追加のシナリオ分析の場合、ICERが32%増加することが示唆された。

<HAS> [4]

- 大腸がん、乳がん、子宮内膜がんの発症リスクをモデルに含めることは十分に正当化されていない。特に、肝がんや膵がんなど、関心のある他のがんが考慮されていないことについては議論されていない。
- このモデルは文献からのリスク予測式に基づいており、特に BMI や血糖状態や脂質指数などの生物学的パラメータに基づいてイベントの発生をシミュレートすることができる。これらの方程式は十分に説明されておらず、その頑健性は十分に調査されておらず、その情報源についても十分に議論されていないため、これらの方程式によって生成される不確実性を推定することはできない。
- モデルで考慮されたSTEP1試験の集団は(年齢、BMI、併存疾患の点で)非常に不均一であり、この異質性によりサブグループによって結果が大きく異なる可能性が高い。しかし、この異質性の影響を評価するためのサブグループ解析は実施されていないか、少なくとも議論されていない。

<CDA-AMC(IBCATH)> [5]

- 評価対象となった試験(STEP1-4)では、主要評価項目が自己監視の容易な客観的尺度(体重減少)に基づいていることと、GLP-1受容体作動薬ではよく知られた有害事象である消化器系の有害事象の大きな不均衡により、これらの試験の盲検化はやや危うい可能性がある。
- 製造販売業者は、持続しない減量が、がんや脳卒中などの多くの肥満関連の健康障害に大きなプラスの影響を与えると仮定したが、臨床試験では、血糖コントロール以外の合併症(pre-diabetesや2型糖尿病など)に影響を与えるというエビデンスは示されなかった。モデルにおけるリスク方程式は、減量が健康障害に即時の影響を与えると仮定している。また以前の体重が健康障害の発生リスクに影響を与えないという仮定に基づいているが、CATH が相談した臨床専門家は、短期的な体重減少と製造販売業者が特定した多くの肥満関連の健康障害の改善との関連を裏付ける証拠が不十分であると感じていた。同様に、文献からのエビデンスもこれらの結論を裏付けていない。
- reimbursement request populationを対象としたCATHのベースケース分析では、\$204,928/QALYとなり、セマグルチドがQALYあたり5万ドルの閾値で費用対効果が高いとみなされるには、

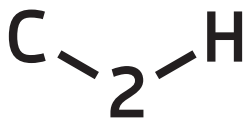
71%の価格引き下げが必要であった。

<PBAC> [6]

- Pre-Sub-Committee Response (PSCR)はPBSで利用可能な生涯の治療期間を限定することは、臨床的に最適ではない、あるいは費用対効果に優れないと主張した。製造販売業者は、68週で10%の体重減少を達成した集団に治療の継続を行うことを提案した。1年間で少なくとも5%の体重減少が臨床的に重要な変化として広く受け入れられており、一方で、現在のオーストラリアのガイドラインでは15%以上の体重減少が推奨される治療目標であることを考慮すると、製造販売業者のレスポンスの設定は十分に正当化されていない。
- 再申請書では、臨床的観点から、セマグルチドの最も適切な使用対象は、臨床試験集団および承認されたTGA適応症(BMI 30kg/m²以上、またはBMI 27kg/m²以上で少なくとも1つの併存疾患を有する)と一致するより広範な過体重/肥満患者であると述べている。しかし、費用対効果をより確実なものとし、セマグルチドをPBSに収載することによるロジスティクスおよび財政的影響を軽減するために、PBSの対象患者を、短期的な体重減少によりQOLの改善を達成する可能性の高いより少数の集団に絞る必要があることを認めた。
- STEP1試験における補助的な体重管理の強度と頻度は、実臨床を代表するものではないと考えられる。臨床現場における補助的な体重管理のコンプライアンスが低下すると、臨床試験の設定と比較して一般的に転帰が悪くなることが予想される。また、STEP1試験で観察された治療効果が、より集中的でないカウンセリングによって長期にわたって維持できるかどうか不明である。ESCは、これらのことがモデルで検証されていないため、モデル化されたベネフィットは非常に不確実なままであると指摘した。

<米国ICER> [7]

- 米国ICERでは、FDAで承認されたセマグルチド、リラグルチド、フェンテルミン/トピラマート、ブプロピオン/ナルトレキソンについて評価を行った。
- 薬局の請求データによると、減量のために薬を服用する人の多くは長期間使用しないことが示唆されているが、専門家や患者は、治療を中止した後の体重の戻りが一般的であることを強調した。このことは、これらの薬剤の長期使用の必要性を示唆している。
- (米国ICERが検討した)すべての薬剤について、持続的な体重減少が臨床エンドポイントの低下につながるかどうか、また、減量手術に見られるように、治療を継続しているにもかかわらず、長期的に体重が戻る可能性があるかどうかなど、長期的な有効性と安全性に関するデータが不足している。



-
- モデル分析に基づき、生活習慣の改善のみと比較したセマグルチドの健康便益価格ベンチマーク範囲(health-benefit price benchmark range)を\$7,500 to \$9,800 per QALY or evLYと推定した。生活習慣の改善のみと比較したセマグルチドの健康便益価格ベンチマーク範囲を達成するための卸売取引価格(WAC)からの減額率は44-57%である。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、セマグルチドの追加的有用性を検討するために、表2-1-1に示すリサーチクエスションに基づくRCTのシステマティックレビューを実施した。

表2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
患者	成人の肥満症患者
介入	セマグルチド(皮下注で最大用量が2.4mg)+食事療法・運動療法
比較対照	食事療法・運動療法
アウトカム	指定なし
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2024年9月までの全期間

2.1.2 実施の流れ

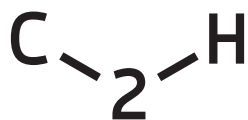
セマグルチドの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及びRCTを特定する作業からなり、2名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表2-1-3-1及び表2-1-3-2)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、レビューアー間の協議により解消された。特定されたRCTの概要を要約し、表2-1-7-1から表2-1-7-3に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

分析対象集団(a)及び(b)に対してシステマティックレビューの主な適格基準を表2-1-3-1及び表2-1-3-2に示す。

表2-1-3-1 分析対象集団(a)の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	成人の肥満症患者で2型糖尿病を有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する肥満症患者 • BMIが $27\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害*を有する • BMIが $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上 *健康障害の定義は肥満症診療ガイドライン2022に準ずる	• 2型糖尿病でない肥満症患者を対象とした研究 • 肥満関連の健康障害が肥満症診療ガイドライン2022と一致しない研究



介入	セマグルチド(皮下注で最大用量が2.4mg)+食事療法・運動療法	- 投与方法が皮下注ではない研究 - 最大用量の設定が2.4mgではないセマグルチドの研究
比較対照	食事療法・運動療法	—
アウトカム	指定なし	—
研究デザイン	RCT	観察研究
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	日本語又は英語	—

表2-1-3-2 分析対象集団(b)の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	成人の肥満症患者で高血圧又は脂質異常症のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する肥満症患者 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 *健康障害の定義は肥満症診療ガイドライン2022に準ずる	2型糖尿病を有する肥満症患者を対象とした研究 - 高血圧又は脂質異常症のいずれかを含まない肥満症患者を対象とした研究 - 肥満関連の健康障害が肥満症診療ガイドライン2022と一致しない研究
介入	セマグルチド(皮下注で最大用量が2.4mg)+食事療法・運動療法	- 投与方法が皮下注ではない研究 - 最大用量の設定が2.4mgではないセマグルチドの研究
比較対照	食事療法・運動療法	—
アウトカム	指定なし	—
研究デザイン	RCT	観察研究
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	日本語又は英語	—

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューに使用した、各データベースにおける検索式を表2-1-5-1から表2-1-5-4に示す。

表2-1-5-1 MEDLINEに対して用いた検索式

検索日2024年9月7日

通番	検索式	結果数
#1	(semaglutide or Wegovy or Ozempic or Rybelsus).ti,ab,hw,kf.	2,077
#2	limit 1 to (clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial)	168
#3	#1 and (randomized or placebo or randomly).ti.	130
#4	#2 or #3	243
#5	exp Obesity/ or obesity.mp.	435,279
#6	Diabete*.mp. or exp Diabetes Mellitus/	846,065
#7	#5 or #6	1,168,192
#8	#4 and #7	231

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

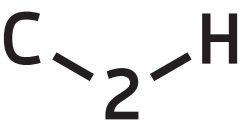
検索日2024年9月7日

通番	検索式	結果数
#1	'semaglutide'/exp OR Wegovy:ti,ab OR semaglutide:ti,ab	6,022
#2	#1 AND ('phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de)	796
#3	#2 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Conference Paper'/it OR 'Preprint'/it)	285
#4	'obesity'/syn OR 'obesity'/exp OR diabet*:ti,ab,de,kw OR obesity:ti,ab,de,kw	2,181,829
#5	#3 AND #4	267

表2-1-5-3 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)に対して用いた検索式

検索日2024年9月7日

通番	検索式	結果数
#1	(semaglutide or Wegovy or Ozempic or Rybelsus):ti,ab,kw	1,367
#2	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	21,661
#3	obesity:ti,ab,kw	51,447
#4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	46,530
#5	Diabet*:ti,ab,kw	124,967
#6	[8-#5]	163,198
#7	#1 AND #6	1,210
#8	MeSH descriptor: [Body Weight] explode all trees	40,922
#9	MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	14,178
#10	MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees	25,390
#11	(body next/2 weight or Body next/2 Mass or Overweight or BMI):ti,ab,kw	157,913
#12	[1-#11]	167,611
#13	#7 AND #12	858
#14	(semaglutide NEAR/5 mg):TI,AB,KW	689
#15	#13 AND #14	515
#16	#7 NOT #15	695
#17	(conference NEAR/3 abstract):TI,AB,KW	129,483
#18	#15 NOT #17 in Trials	314



#19	#16 NOT #17 in Trials	523
#20	#18 AND #19	837

表2-1-5-3 医中誌webに対して用いた検索式

検索日2024年9月7日

通番	検索式	結果数
#1	Semaglutide/TH	862
#2	N 9924/TA or NN-9924/TA or NN9924/TA or Ozempic/TA or Rybelsus/TA or Wegovy/TA or ウゴービ/TA or オゼンピック/TA or セマグルチド/TA or リベルサス/TA	692
#3	#1 or #2	984
#4	(#3) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)	9

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6の通り要約された。

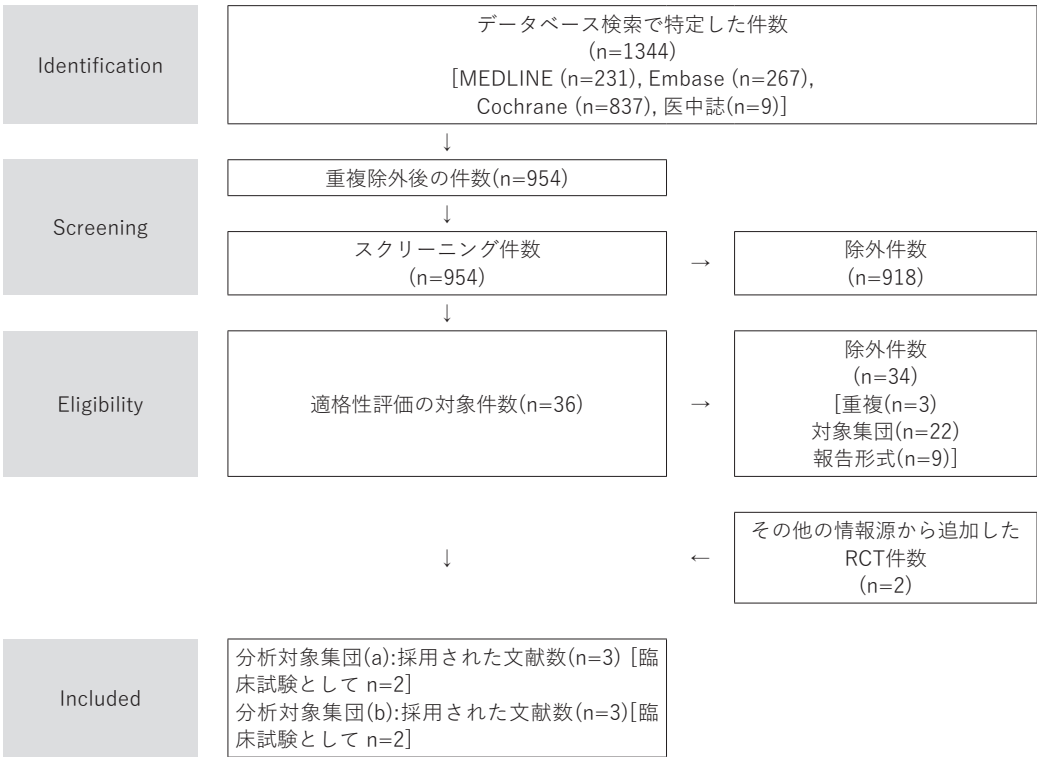


図2-1-6 フローチャート

分析対象集団(a)について、セマグルチド(皮下注で最大用量が2.4mg)+食事療法・運動療法と食事療法・運動療法を比較したRCTとして2件の試験(STEP6試験、STEP2試験)と3件の文献を特定した。分析対象集団(b)について、セマグルチド(皮下注で最大用量が2.4mg)+食事療法・運動療法と食事療法・運動療法を比較したRCTとして2件の試験(STEP6試験、STEP1試験)と3件の文献を特定した。各

文献の書誌情報を下記に示す。

特定された文献の書誌情報

<分析対象集団(a)>

1. Kolotkin RL, Jeppesen OK, Baker-Knight J, Lee SY, Tokita A, Kadowaki T. Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: Patient-reported outcomes from the STEP 6 trial. Clin Obes. 2023 Aug;13(4):e12589.
2. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Mar;10(3):193-206.
3. 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 Mar 13;397(10278):971-984.

<分析対象集団(b)>

4. **(文献1と同じ)** Kolotkin RL, Jeppesen OK, Baker-Knight J, Lee SY, Tokita A, Kadowaki T. Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: Patient-reported outcomes from the STEP 6 trial. Clin Obes. 2023 Aug;13(4):e12589.
5. **(文献2と同じ)** 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 Mar;10(3):193-206.
6. 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 Mar 18;384(11):989-1002.

2.1.7 臨床試験の概要

特定された臨床試験の概要について、表2-1-7-1から表 2-1-7-3 に示す。

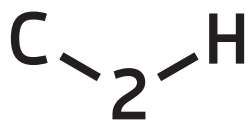
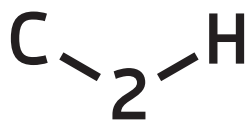


表2-1-7-1 臨床試験の概要(STEP6試験)

試験名	STEP6試験
書誌情報	• Kolotkin RL, Jeppesen OK, Baker-Knight J, Lee SY, Tokita A, Kadowaki T. Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: Patient-reported outcomes from the STEP 6 trial. Clin Obes. 2023 Aug;13(4):e12589.[8] • 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 Mar;10(3):193-206.[9]
臨床試験登録情報	NCT03811574
試験を実施した場所	日本、韓国
試験の登録期間	2019年1月から6月
対象集団	2型糖尿病を含む肥満症患者
適格基準	• 18歳以上(日本人は20歳以上) • 減量のための食事療法について1回以上の失敗の自己申告あり • 高血圧、脂質異常症、又は2型糖尿病を有する(2型糖尿病に関する適格基準は日本人のみ設定) • BMIが35 kg/m²以上、又は27 kg/m²以上で高血圧、脂質異常症、又は2型糖尿病を含む肥満関連の健康障害(肥満症診療ガイドラインに基づく次の11疾患：①耐糖能障害(2型糖尿病、耐糖能異常等)、②脂質異常症、③高血圧、④高尿酸血症・痛風、⑤冠動脈疾患、⑥脳梗塞、⑦非アルコール性脂肪性肝疾患、⑧月経異常・不妊、⑨閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、⑩運動器疾患、⑪肥満関連腎臓病)を2つ以上治療中又は未治療で有する 2型糖尿病に関する基準 • スクリーニングの少なくとも180日前に2型糖尿病と診断 • スクリーニング時点でHbA1c 7.0-10.0% • 食事療法・運動療法のみ、又は3剤までの経口血糖降下薬(メトホルミン、SU薬、SGLT2阻害薬又はチアゾリジン系薬剤)により安定した治療を受けている患者
主な除外基準	• スクリーニング前90日以内の5kgを超える体重の変化 • 肥満に対する外科的治療や抗肥満薬の既往歴又は試験期間中の実施予定
介入方法の詳細	セマグルチド1.7mg群：週1回皮下注射(セマグルチド0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg及び1.7mgの順に増量)+食事療法・運動療法*を68週間継続後、介入の無い7週間の観察 セマグルチド2.4mg群：週1回皮下注射(セマグルチド0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法*を68週間継続後、介入の無い7週間の観察 *1日当たり500kcalの減量と週に150分の運動を継続するための4週間ごとのカウンセリング
比較対照の詳細	週1回皮下注射(プラセボ)+食事療法・運動療法を68週間継続後、介入の無い7週間の観察
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	• ベースラインから投与68週までの体重変化 • 投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合
(主な)検証的副次的評価項目	• 投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合 • 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合 • ベースラインから投与68週までの腹囲の変化

主な有効性	ベースラインから投与68週までの体重変化率(%) セマグルチド2.4mg群(N=199): -13.2 プラセボ群(N=101): -2.1 群間差(95% CI): -11.06(-12.88 to -9.24) $P < 0.0001$ 投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=193): 83 プラセボ群(N=100): 21 オッズ比(95% CI): 21.72(11.27 to 41.86) $P < 0.0001$ 投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=193): 61 プラセボ群(N=100): 5 オッズ比(95% CI): 31.67(12.15 to 82.58) $P < 0.0001$ 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=193): 41 プラセボ群(N=100): 3 オッズ比(95% CI): 23.59(7.13 to 78.01) $P < 0.0001$ ベースラインから投与68週までの腹囲の変化(cm) セマグルチド2.4mg群(N=199): -11.1 プラセボ群(N=101): -1.8 群間差(95% CI): -9.26(-10.96 to -7.56) $P < 0.0001$
安全性	重篤な有害事象 セマグルチド2.4mg群(N=199): 5% セマグルチド1.7mg群(N=100): 7% プラセボ群(N=101): 7% 有害事象による治療中止 セマグルチド2.4mg群(N=199): 3% セマグルチド1.7mg群(N=100): 3% プラセボ群(N=101): 1% 重篤な胃腸障害[10] セマグルチド2.4mg群(N=199): 1.0% セマグルチド1.7mg群(N=100): 0% プラセボ群(N=101): 1.0%
日本人集団における有効性[10]	ベースラインから投与68週時の体重変化率(%) セマグルチド2.4mg群(N=179): -13.4 プラセボ群(N=89): -2.1 群間差(95% CI): -10.81(-12.74 to -8.89) 投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=175): 83.4 プラセボ群(N=88): 21.6 オッズ比(95% CI): 21.89(10.87 to 44.12) 投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=175): 62.3 プラセボ群(N=88): 5.7 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=175): 41.1 プラセボ群(N=88): 3.4 ベースラインから投与68週までの腹囲の変化(cm) セマグルチド2.4mg群(N=175): -11.2 プラセボ群(N=88): -1.8

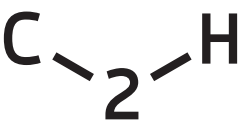


日本人集団における安全性[10]	重篤な有害事象 セマグルチド2.4mg群(N=179):5.0% セマグルチド1.7mg群(N=91):4.4% プラセボ群(N=89):7.9% 有害事象による治療中止 セマグルチド2.4mg群(N=179):2.8% セマグルチド1.7mg群(N=91):2.2% プラセボ群(N=89):1.1%
------------------	---

表2-1-7-2 臨床試験の概要(STEP2試験)

試験名	STEP2試験
書誌情報	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 Mar 13;397(10278):971-984.[11]
臨床試験登録情報	NCT03552757
試験を実施した場所	アルゼンチン、カナダ、ドイツ、ギリシャ、インド、日本、プエルトリコ、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン、アラブ首長国連邦、英国、米国
試験の登録期間	2018年6月から11月
対象集団	2型糖尿病を有する肥満症患者
適格基準	18歳以上 - 減量のための食事療法について1回以上の失敗の自己申告あり - BMIが27 kg/m²以上でHbA1cが7-10%であり、スクリーニングの少なくとも180日前に2型糖尿病と診断 - 食事療法・運動療法のみ、又はスクリーニングの少なくとも90日前から3剤までの経口血糖降下薬(メトホルミン、SU薬、SGLT2阻害薬又はチアゾリジン系薬剤)により安定した治療を受けている患者
主な除外基準	- スクリーニング前90日以内の5kgを超える体重の変化 - 肥満に対する外科的治療や体重減少デバイスの既往歴又は試験期間中の実施予定
介入方法の詳細	セマグルチド1.0mg群：週1回皮下注射(セマグルチド0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg及び1.0mgの順に増量)+食事療法・運動療法*を68週間継続後、介入の無い7週間の観察 セマグルチド2.4mg群：週1回皮下注射(セマグルチド0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法*を68週間継続後、介入の無い7週間の観察 *1日当たり500kcalの減量と週に150分の運動を継続するための4週間ごとのカウンセリング
比較対照の詳細	週1回皮下注射(プラセボ)+食事療法・運動療法を68週間継続後、介入の無い7週間の観察
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	- ベースラインから投与68週までの体重変化* - 投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合* *セマグルチド2.4mg群 vs プラセボ群
(主な)検証的副次的評価項目	- 投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合* - 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合* - ベースラインから投与68週までの腹囲の変化* - 投与68週時の体重変化率** - ベースラインから投与68週までのHbA1cの変化* - ベースラインから投与68週までの収縮期血圧の変化* - ベースラインから投与68週までのSF-36v2の身体機能スコアの変化* - ベースラインから投与68週までのIWQOL-Lite-CTの身体機能スコアの変化* *セマグルチド2.4mg群 vs プラセボ群 **セマグルチド2.4mg群 vs セマグルチド1.0mg群

有効性	ベースラインから投与68週までの体重変化率(%) セマグルチド2.4mg群(N=404): -9.64 プラセボ群(N=403): -3.42 群間差(95% CI): -6.21(-7.28 to -5.15) $P < 0.0001$
	投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=388): 68.8 プラセボ群(N=376): 28.5 オッズ比(95% CI): 4.88(3.58 to 6.64) $P < 0.0001$
	投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=388): 45.6 プラセボ群(N=376): 8.2 オッズ比(95% CI): 7.41(4.89 to 11.24) $P < 0.0001$
	投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド2.4mg群(N=388): 25.8 プラセボ群(N=376): 3.2 オッズ比(95% CI): 7.65(4.11 to 14.22) $P < 0.0001$
	ベースラインから投与68週までの腹囲の変化(cm) セマグルチド2.4mg群(N=404): -9.4 プラセボ群(N=403): -4.5 群間差(95% CI): -4.9(-6.0 to -3.8) $P < 0.0001$
	投与68週時の体重変化率(%) セマグルチド2.4mg群(N=404): -9.64 セマグルチド1.0mg群(N=403): -6.99 群間差(95% CI): -2.65(-3.66 to -1.64) $P < 0.0001$
	ベースラインから投与68週までのHbA1cの変化(%) セマグルチド2.4mg群(N=404): -1.6 プラセボ群(N=403): -0.4 群間差(95% CI): -1.2(-1.4 to -1.0) $P < 0.0001$
	ベースラインから投与68週までの収縮期血圧の変化(mmHg) セマグルチド2.4mg群(N=404): -3.9 プラセボ群(N=403): -0.5 群間差(95% CI): -3.4(-5.6 to -1.3) $P = 0.0016$
	ベースラインから投与68週までのSF-36v2の身体機能スコアの変化 セマグルチド2.4mg群(N=404): 2.5 プラセボ群(N=403): 1.0 群間差(95% CI): 1.5(0.4 to 2.6) $P = 0.0061$
	ベースラインから投与68週までのIWQOL-Lite-CTの身体機能スコアの変化 セマグルチド2.4mg群(N=404): 10.1 プラセボ群(N=403): 5.3 群間差(95% CI): 4.8(1.8 to 7.9) $P = 0.0018$

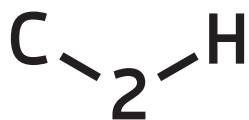


安全性	重篤な有害事象 セマグルチド2.4mg群(N=403):9.9% セマグルチド1.0mg群(N=402):7.7% プラセボ群(N=402):9.2% 有害事象による治療中止 セマグルチド2.4mg群(N=403):6.2% セマグルチド1.0mg群(N=402):5.0% プラセボ群(N=402):3.5% 重篤な胃腸障害[10] セマグルチド2.4mg群(N=403):1.5% セマグルチド1.0mg群(N=402):0.7% プラセボ群(N=402):0.7%
日本人集団における有効性[10]	<u>ベースラインから投与68週時の体重変化率(%)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42): -10.4 プラセボ群(N=47): -2.9 群間差(95% CI): -7.31(-9.65 to -4.96) <u>投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合(%)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42):71.4 プラセボ群(N=47):23.4 オッズ比(95% CI):8.59(3.20 to 23.04) <u>投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合(%)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42):42.9 プラセボ群(N=47):4.3 <u>投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合(%)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42):26.2 プラセボ群(N=47):0 <u>ベースラインから投与68週時の腹囲の変化(cm)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42): -8.7 プラセボ群(N=47): -3.5 <u>投与68週時の体重変化率(%)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42): -10.4 セマグルチド1.0mg群(N=36): -6.3 群間差(95% CI): -3.39(-5.95 to -0.82) <u>ベースラインから投与68週までのHbA1cの変化(%)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42): -2.0 プラセボ群(N=47): -0.3 <u>ベースラインから投与68週までの収縮期血圧の変化(mmHg)</u> セマグルチド2.4mg群(N=42): -5 プラセボ群(N=47): -3
日本人集団における安全性[10]	重篤な有害事象 セマグルチド2.4mg群(N=42):7.1% セマグルチド1.0mg群(N=36):2.8% プラセボ群(N=47):10.6% 有害事象による治療中止 セマグルチド2.4mg群(N=42):2.4% セマグルチド1.0mg群(N=36):0% プラセボ群(N=47):2.1%

表2-1-7-3 臨床試験の概要(STEP1試験)

試験名	STEP1試験
書誌情報	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 Mar 18;384(11):989-1002.[12]
臨床試験登録情報	NCT03548935
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、プエルトリコ、ロシア連邦、台湾、英国、米国

試験の登録期間	2018年6月から11月
対象集団	糖尿病を除く肥満症患者
適格基準	• 18歳以上 • 減量のための食事療法について1回以上の失敗の自己申告あり • BMIが30 kg/m²以上、又は27 kg/m²以上で肥満関連の健康障害(高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症、心血管疾患)を1つ以上治療中又は未治療で有する
主な除外基準	• 糖尿病 • 慢性膵炎の既往歴 • 登録前180日以内の急性膵炎の既往歴 • 肥満に対する外科的治療の既往歴 • 登録前90日以内の抗肥満薬の使用歴
介入方法の詳細	週1回皮下注射(セマグルチド0.25mgから投与を開始し、4週間の間隔で、週1回0.5mg、1.0mg、1.7mg及び2.4mgの順に増量)+食事療法・運動療法*を68週間継続後、介入の無い7週間の観察 *1日当たり500kcalの減量と週に150分の運動を継続するための4週間ごとのカウンセリング
比較対照の詳細	週1回皮下注射(プラセボ)+食事療法・運動療法を68週間継続後、介入の無い7週間の観察
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	• ベースラインから投与68週までの体重変化率 • 投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合
(主な)検証的副次的評価項目	• 投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合 • 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合 • ベースラインから投与68週までの腹囲の変化 • ベースラインから投与68週までの収縮期血圧の変化 • ベースラインから投与68週までのSF-36の身体機能スコアの変化 • ベースラインから投与68週までのIWQOL-Lite-CTの身体機能スコアの変化



有効性	<u>ベースラインから投与68週までの体重変化率(%)</u> セマグルチド群(N=1306): -14.85 プラセボ群(N=655): -2.41 群間差(95% CI): -12.44(-13.37 to -11.51) $P < 0.001$ <u>投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合(%)</u> セマグルチド群(N=1212): 86.4 プラセボ群(N=577): 31.5 オッズ比(95% CI): 11.2(8.9 to 14.2) $P < 0.001$ <u>投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合(%)</u> セマグルチド群(N=1212): 69.1 プラセボ群(N=577): 12.0 オッズ比(95% CI): 14.7(11.1 to 19.4) $P < 0.001$ <u>投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合(%)</u> セマグルチド群(N=1212): 50.5 プラセボ群(N=577): 4.9 オッズ比(95% CI): 19.3(12.9 to 28.8) $P < 0.001$ <u>ベースラインから投与68週までの腹囲の変化(cm)</u> セマグルチド群(N=1306): -13.54 プラセボ群(N=655): -4.13 群間差(95% CI): -9.42(-10.30 to -8.53) $P < 0.001$ <u>ベースラインから投与68週までの収縮期血圧の変化(mmHg)</u> セマグルチド群(N=1306): -6.16 プラセボ群(N=655): -1.06 群間差(95% CI): -5.10(-6.34 to -3.87) $P < 0.001$ <u>ベースラインから投与68週までのSF-36の身体機能スコアの変化</u> セマグルチド群(N=1306): 2.21 プラセボ群(N=655): 0.41 群間差(95% CI): 1.80(1.18 to 2.42) $P < 0.001$ <u>ベースラインから投与68週までのIWQOL-Lite-CTの身体機能スコアの変化</u> セマグルチド群(N=1306): 14.67 プラセボ群(N=655): 5.25 群間差(95% CI): 9.43(7.50 to 11.35) $P < 0.001$
安全性	重篤な有害事象 セマグルチド群(N=1306): 9.8% プラセボ群(N=655): 6.4% 有害事象による治療中止 セマグルチド群(N=1306): 7.0% プラセボ群(N=655): 3.1% 重篤な胃腸障害 セマグルチド群(N=1306): 1.4% プラセボ群(N=655): 0%

日本人集団における有効性[10]	ベースラインから投与68週時の体重変化率(%) セマグルチド群(N=66): -15.2 プラセボ群(N=33): -3.6 群間差(95% CI): -10.78 (-14.42 to -7.15) 投与68週時に5%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド群(N=66): 84.8 プラセボ群(N=33): 39.4 オッズ比(95% CI): 8.36 (3.14 to 22.21) 投与68週時に10%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド群(N=66): 69.7 プラセボ群(N=33): 18.2 投与68週時に15%以上の体重減少を達成した割合(%) セマグルチド群(N=66): 51.5 プラセボ群(N=33): 6.1 ベースラインから投与68週時の腹囲の変化(cm) セマグルチド群(N=66): -12.4 プラセボ群(N=33): -3.7 ベースラインから投与68週時の収縮期血圧の変化(mmHg) セマグルチド群(N=66): -9 プラセボ群(N=33): -1
日本人集団における安全性[10]	重篤な有害事象 セマグルチド群(N=67): 6.1% プラセボ群(N=33): 3.0% 有害事象による治療中止 セマグルチド群(N=67): 3.0% プラセボ群(N=33): 3.0%

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者が実施したシステマティックレビューでは、セマグルチドの追加的有用性を検討するために、STEP6試験の1文献が特定された。この文献は公的分析が特定した文献と一致した。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献はなかった。

公的分析では、製造販売業者が特定した文献以外に3件の文献を特定した。これらは上述の「特定された文献の書誌情報」の文献1(あるいは4)、3、6が該当する。文献1(あるいは4)はSTEP6試験のPatient-reported outcomes(PRO)を報告した論文で、製造販売業者のシステマティックレビューのアウトカムにおいて、PROは対象外であったため特定されなかったと考えられる。文献3と6はそれぞれ2型糖尿病を有する過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同試験(STEP2試験)と過体重又は肥満症患者を対象とした国際共同試験(STEP1試験)であり、セマグルチドの申請資料概要[13]に基づいて特定された。申請資料概要ではSTEP1試験とSTEP2試験において、日本肥満学会(JASSO)による肥満症診療ガイドライン2016に基づく部分集団の結果が報告されており、公的分析のシステマティックレビューの対象集団と合致するため2つの試験を特定した(表2-2)。製造販売業者のシステマティックレビューでは、対象集団を「日本人を含むアジア人集団」と限定していたため特定されなかったと考えられる。

製造販売業者と公的分析のシステマティックレビューには差異があるが、おおむね一致し、追加的有用性評価に重要な論文は特定できていると考えられた。

表2-2 STEP1試験及びSTEP2試験の試験対象集団とJASSOガイドラインに基づく部分集団

	試験対象集団	JASSOガイドラインに基づく部分集団[13]
STEP1試験	BMIが30kg/m ² 以上、又は27kg/m ² 以上かつ1つ以上の肥満に関連する合併症*(治療の有無を問わない)を有する被験者[12] *高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は心血管系疾患	• BMIが27kg/m²以上であり、2つ以上の肥満症に関する合併症**(このうち1つは「高血圧」又は「脂質異常症」のいずれか)を有する被験者 • BMIが35 kg/m²以上であり、「高血圧」又は「脂質異常症」を有する被験者
STEP2試験	BMIが27kg/m ² 以上かつ2型糖尿病を有する被験者[11]	• BMIが27kg/m²以上であり、2つ以上の肥満症に関する合併症**(このうち1つは「2型糖尿病」)を有する被験者 • BMIが35 kg/m²以上であり、「2型糖尿病」を有する被験者

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

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- ☐ 完全に一致している。
- ☒ おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- ☐ 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- ☐ その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

STEP6試験の個別被験者データ(IPD)に基づき、各集団におけるベースラインからの体重変化、SBPの変化、総コレステロール値の変化、HDLコレステロール値の変化、HbA1c値の変化の5項目に基づき評価が行われた。

<分析対象集団(a)>

2型糖尿病を合併している肥満症患者では、ベースラインからの体重変化は68週時点で■■■■%(95%CI:■■■■, p値:■■■■)であり、統計学的に有意な減少を示した。またその他の項目の68週時点での変化は以下の通りであり、「SBP、総コレステロール値の変化等の副次的評価項目についても、68週時点でセマグルチドはプラセボ（食事療法・運動療法）と比べ、統計的に有意な差を示した」（製造販売業者報告書p. 53）として、追加的有用性ありと評価した。

- SBPの変化：■■■■ mmHg (95%CI: ■■■■, p値: ■■■■)
- 総コレステロール値の変化：■■■■ mg/dL (95%CI: ■■■■, p値: ■■■■)
- HDLコレステロール値の変化：■■■■ mg/dL (95%CI: ■■■■, p値: ■■■■)
- HbA1c値の変化：■■■■% (95%CI: ■■■■, p値: ■■■■)

<分析対象集団(b)>

2型糖尿病を合併していない肥満症患者では、ベースラインからの体重変化は68週時点で■■■■%(95%CI:■■■■, p値:■■■■)であり、統計学的に有意な減少を示した。またその他の項目の68週時点での変化は以下の通りであり、「SBP、総コレステロール値の変化等の副次的評価項目についても、68週時点でセマグルチドはプラセボ（食事療法・運動療法）と比べ、統計的に有意な差を示した」（製造販売業者報告書p. 54）とし、追加的有用性ありと評価した。

- SBPの変化：■■■■ mmHg (95%CI: ■■■■, p値: ■■■■)

ル値の変化、HDLコレステロール値の変化、HbA1c値の変化に関して、以下の通り報告されており、STEP6試験のIPDに基づくデータと傾向がおおむね一致した。

- SBPの変化：－3.62 mmHg (95%CI: －5.82; －1.42) (申請資料概要[13] 表2.7.3.3-27)
- 総コレステロール値の変化(セマグルチド2.4 mg群とプラセボ群の比)：0.99 (95%CI: 0.96; 1.02) (申請資料概要[13] 付録2.7.3.6.4, 表28)
- HDLコレステロール値の変化(セマグルチド2.4 mg群とプラセボ群の比)：1.02 (95%CI: 1.00; 1.05) (申請資料概要[13] 付録2.7.3.6.4, 表28)
- HbA1c値の変化：－1.26% (95%CI: －1.44; －1.07)(申請資料概要[13] 表2.7.3.3-23)

以上から、公的分析はこの集団における追加的有用性は示されていると判断した。

<分析対象集団(b)>

2型糖尿病を合併していない肥満症患者では、申請資料概要のSTEP6試験におけるベースラインにおける糖代謝の分類別の体重変化率は、68週時点で正常耐糖能の群では－11.27%(95%CI: －13.79；－8.74)、pre-diabetesの群では－14.01%(95%CI: －17.72；－10.31) (申請資料概要[13] 表2.7.3.3-42)であり、統計学的に有意な減少を示した。また、STEP1試験のJASSOガイドラインに基づく部分集団では、ベースラインから68週までの体重変化率は－11.88%(95%CI: －13.13；－10.64)(申請資料概要[13] 表2.7.3.3-11)であり、STEP6試験と同様な傾向を示した。

STEP1試験のJASSOガイドラインに基づく部分集団では、SBPの変化、総コレステロール値の変化、HDLコレステロール値の変化、HbA1c値の変化に関して、以下の通り報告されており、STEP6試験のIPDに基づくデータと傾向がおおむね一致した。

- SBPの変化：－5.37 mmHg (95%CI: －7.22; －3.52) (申請資料概要[13] 表2.7.3.3-27)
- 総コレステロール値の変化(セマグルチド2.4 mg群とプラセボ群の比)：0.97 (95%CI: 0.95; 1.00) (申請資料概要[13] 付録2.7.3.6.2, 表28)
- HDLコレステロール値の変化(セマグルチド2.4 mg群とプラセボ群の比)：1.04 (95%CI: 1.02; 1.07) (申請資料概要[13] 付録2.7.3.6.2, 表28)
- HbA1c値の変化：－0.35% (95%CI: －0.39; －0.30)(申請資料概要[13] Module 2.7.3, p. 80)

以上から、公的分析はこの集団における追加的有用性は示されていると判断した。

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステマティックレビューに基づいて、分析対象集団(a)及び分析対象集団(b)における追加的有用性を評価した。結果を表2-4-1及び表2-4-2に要約する。

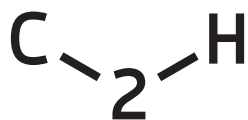


表2-4-1 分析対象集団(a)におけるセマグルチドの追加的有用性に関する評価

対象集団	肥満症(肥満に起因ないし関連する健康障害[†]を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする病態であり、疾患単位として取り扱う)[‡]を有する2型糖尿病を合併している肥満症患者 [†]健康障害の定義は肥満症診療ガイドライン2022に準ずる。 [‡]ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 • BMIが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
介入	セマグルチド+食事療法・運動療法
比較対照	食事療法・運動療法
アウトカム	ベースラインからの体重変化、SBPの変化、総コレステロール値の変化、HDLコレステロール値の変化、HbA1c値の変化
追加的有用性	☒ 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(複数のRCT)
追加的有用性を判断した理由	製造販売業者が使用したSTEP6試験のIPDに基づく有効性データに基づくと、68週時点でのベースラインからの体重変化、SBPの変化、総コレステロール値の変化、HbA1c値の変化は統計学的に有意な減少が示された。この傾向は、申請資料概要に基づくSTEP6試験におけるベースラインの糖代謝の分類別の体重変化率やSTEP2試験のJASSOガイドラインに基づく部分集団における有効性データとおおむね一致した。

表2-4-2 分析対象集団(b)におけるセマグルチドの追加的有用性に関する評価

対象集団	肥満症(肥満に起因ないし関連する健康障害[†]を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする病態であり、疾患単位として取り扱う)[‡]を有する2型糖尿病を合併していない肥満症患者 [†]健康障害の定義は肥満症診療ガイドライン2022に準ずる。 [‡]ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。 • BMIが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
介入	セマグルチド+食事療法・運動療法
比較対照	食事療法・運動療法
アウトカム	ベースラインからの体重変化、SBPの変化、総コレステロール値の変化、HDLコレステロール値の変化、HbA1c値の変化
追加的有用性	☒ 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(複数のRCT)
追加的有用性を判断した理由	製造販売業者が使用したSTEP6試験のIPDに基づく有効性データに基づくと、68週時点でのベースラインからの体重変化、SBPの変化、総コレステロール値の変化、HbA1c値の変化は統計学的に有意な減少が示された。この傾向は、申請資料概要に基づくSTEP6試験におけるベースラインの糖代謝の分類別の体重変化率やSTEP1試験のJASSOガイドラインに基づく部分集団における有効性データとおおむね一致した。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

分析対象集団(a)

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

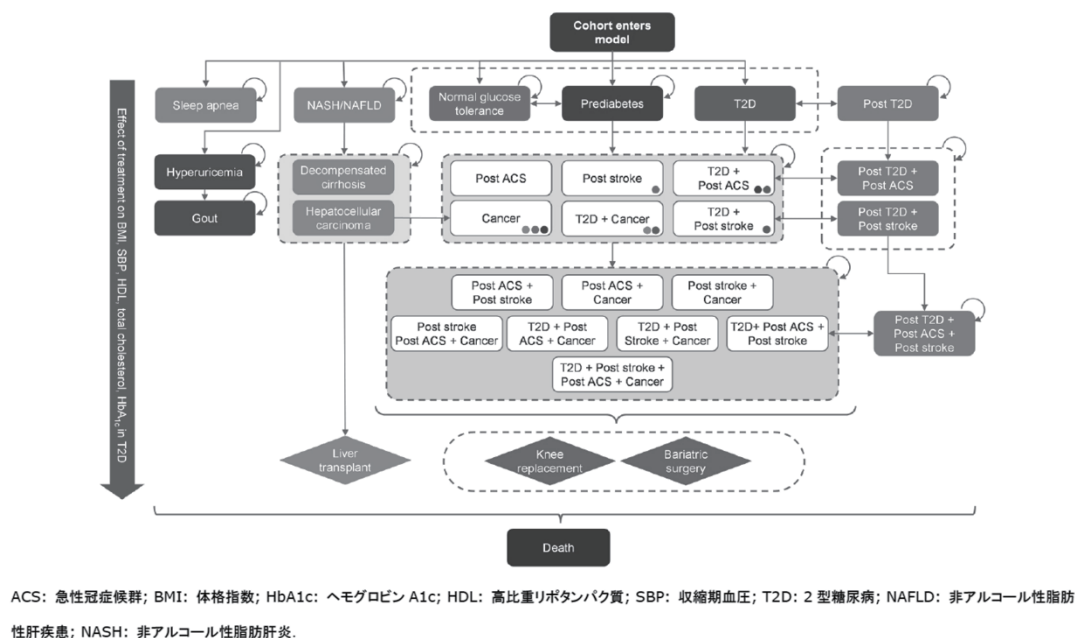
分析対象集団(b)

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者が実施した分析対象集団(a)及び(b)における費用効果分析は、肥満症患者の主要な健康状態の自然歴、治療後の臨床経過をモデル化したマルコフコホートモデルを用いて行われた(図3-1)。なお、製造販売業者の報告書は、公的分析による照会により体重の自然増加などについて修正が行われた。以降は修正された報告書(【ウゴービ】に関する費用対効果評価[第2版] 2024年11月1日提出)に基づいた結果を記載する。



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

図3-1 モデル構造(製造販売業者報告書の図4-1を改変)

3.1.1 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(a))

分析対象集団(a)(2型糖尿病を合併している肥満症患者)では、1,000人の2型糖尿病患者を仮想コホートとして分析が行われた。シミュレーション開始時点での年齢、男女割合、BMIなどの生理学的パラメータは、STEP6試験の2型糖尿病患者を対象としたIPDから得られた統計データに基づいて設定された。肥満に関連する合併症として、循環器疾患(脳卒中、急性心筋梗塞と不安定狭心症から構成される急性冠症候群、一過性脳虚血発作)、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、人工膝関節置換術、高尿酸血症・痛風、NAFLD/NASHとその末期段階としての慢性肝疾患(非代償性肝硬変、肝細胞がん、肝移植)、閉経後子宮内膜がん、閉経後乳がん、及び大腸がんが検討された。各合併症への移行確率は、BMIなどの生理学的パラメータを用いたリスク方程式に基づき設定された。

分析は、最初の1年間は1サイクル3か月、2年目以降は1サイクル1年として、生涯(40年間)にわた

る費用と効果の推計が行われた。分析の立場は公的医療の立場とされた。QOL値は、ベースラインQOL値と肥満症関連の合併症に伴うQOL値低下が考慮された。前者では、STEP1試験で得られたSF-36スコアに関してマッピングアルゴリズムを用いてEQ-5Dの効用値を算出し、年齢、心臓または循環器疾患の既往歴、高血圧、喫煙状況、BMI、ベースラインでのpre-diabetesの状況を説明変数、QOL値を目的変数とする回帰式が性別ごとに構築され、サイクル毎に変動するBMIと年齢を回帰式に入力することで算出されたQOL値が各サイクルのベースラインQOL値として使用された。後者のQOL値低下は文献値に基づいて設定された。費用は、肥満症に係る管理費用、有害事象費用、肥満症関連イベントに関する急性期の費用、健康状態に係る費用から構成され、各費用は製造販売業者が実施した健康保険組合由来の匿名レセプトデータベースを用いた肥満症患者集団を対象とした後ろ向きコホート研究による費用分析に基づき設定された。

セマグルチドによる最大治療期間は1年と設定された。治療効果は、生理学的パラメータ(BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、HbA1c)と肥満症治療(セマグルチド+食事療法・運動療法又は食事療法・運動療法)の継続率において考慮された。生理学的パラメータに適用された治療効果は、STEP6試験に基づいて設定された。肥満症治療の継続率と治療効果としての継続率の上昇は、イタリア[14]とアメリカ[15]の観察研究に基づいて設定された。

治療期間中にセマグルチド+食事療法・運動療法で得られた生理学的パラメータへの治療効果は、STEP1試験のExtension study[16]に基づき減弱し、4年後にセマグルチドによる効果は0になると仮定された。食事療法・運動療法の治療開始1年以降では、生理学的パラメータの自然な変動を抑制する効果が減弱すると仮定され、肥満症への薬物治療の費用効果分析のシステマティックレビューの研究[17]に基づき減弱は3年間継続すると設定された。一方、肥満症治療の継続率に関しては、セマグルチドの治療期間中に得られた継続率の上昇に対して効果減弱の考慮がなく、セマグルチド+食事療法・運動療法で得られた継続率の上昇が生涯継続すると設定された。

治療開始1年以降では、生理学的パラメータは経時的に変動するとし、BMIでは自然な体重増加が英国臨床実践研究データリンク[17]に基づいて設定された。HbA1cはUnited Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model (UKPDS no. 68)[18]に基づいて、糖尿病罹病期間によってHbA1cが変動すると設定された。

製造販売業者による対象集団(a)における基本分析の結果を表3-1-1-2に示す。

表3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド＋食事療法・運動療法	15.96	0.05	9,732,144	448,657	9,524,287
食事療法・運動療法	15.92		9,283,487		

3.1.2 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(b))

分析対象集団(b)(2型糖尿病を合併していない肥満症患者)では、分析モデルの構造や基本的な各パラメータは、概ね分析対象集団(a)と同じ設定となっていたが、分析開始時点の集団は2型糖尿病を合併していない集団であり、2型糖尿病の発生が考慮された。2型糖尿病の発生は、日本人を対象としたJ-ECOH study[19]に基づいて構築されたリスク方程式を使用して、発生率が算出された。

製造販売業者による対象集団(b)における基本分析の結果を表3-1-2-2に示す。

表3-1-2-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド＋食事療法・運動療法	18.04	0.10	6,712,934	381,635	3,665,447
食事療法・運動療法	17.93		6,331,299		

3.1.3 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(a)及び(b)で共通)

3.1.3.1 肥満症治療の継続率

製造販売業者は分析枠組みのその他に記載された「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」に従って、肥満症治療からの脱落をモデルで考慮した。肥満症治療の継続率を設定するために、製造販売業者は肥満患者の食事療法・運動療法の脱落率に関するシステマティックレビューを実施し、イタリア[14]と日本[20]の2つの後ろ向き観察研究を特定した。日本の研究(Yamada, 2015)[20]は「心血管疾患等の肥満症合併症を抱えている患者が除外されていること、BMIが35 kg/m²の重度の肥満症患者が対象であること、入院下で5%以上体重減少を目的としたプログラムを受け、食事・運動習慣の改善が図られており、一般的な肥満症患者と比べ積極的な介入を受けた患者」(製造販売業者報告書 p.76)であるため、「本費用対効果評価の対象患者から乖離している」(製造販売業者報告書 p.76)として基本分析で使われなかった。

基本分析の肥満症治療の継続率は、上記のシステマティックレビューで特定されたイタリアの研究(Colombo, 2014)[14]とアメリカのNational DPP lifestyle change programのデータに基づく研

究(Cannon, 2020)[15]を用いて設定された。Colomboら[14]の対象集団は、BMIが30 kg/m²以上で減量のために栄養研究センターに紹介された成人であり、肥満症合併症に関する組み入れ基準の記載がなかったため公的分析では肥満症患者に該当するか判断できなかった。またCannonら[15]はpre-diabetesでBMIが24 kg/m²以上(アジア人は22 kg/m²以上)を対象としており、肥満症合併症に関する組み入れ基準の記載もないため肥満症患者に該当するデータが含まれるか判断できなかった。また、2つの研究は海外の診療実態を反映しており、日本における診療実態を反映していない可能性があると考えた。

公的分析は、製造販売業者が行ったシステマティックレビューの期間以降(2024年6月以降)の文献を調査したところ、日本の単施設における高度肥満(BMI 35 kg/m²以上)患者の減量治療からの脱落を2年間観察した研究(Ohira, 2024)[21]を特定した。Ohiraら[21]においても肥満症合併症に関する組み入れ基準の記載がなく、またBMI 35 kg/m²以上が対象となるため、セマグルチドの対象患者を網羅していなかった。一方、日本における長期の観察結果であり、糖尿病センターからの処方の有無別での減量治療の維持率が利用可能であった。糖尿病センターからの処方の有無別の結果では、処方ありの集団において有意に脱落率が低いことが示された。処方の有無が2型糖尿病の有無に外挿可能と仮定すると、2型糖尿病の有無で脱落率が変動しないとした製造販売業者の設定は課題があると考えられる。

以上の点から、公的分析ではOhiraら[21]の結果の解釈には注意が必要であるが、製造販売業者が使用したColomboら[14]とCannonら[15]に基づく脱落率より日本における診療実態を反映していると考えた。

3.1.3.2 セマグルチドによる肥満症治療からの継続率の上昇

Colomboら[14]は、早期の体重減少効果が統計的に有意(OR:0.57, 95%CI 0.34-0.95)に脱落率を減少させることを示した。製造販売業者は、STEP6試験においてセマグルチドによる治療が食事療法・運動療法と比較して5%以上の体重減少の割合が有意に高いことに基づき、基本分析においてColomboら[14]で観察された脱落率の減少をセマグルチド+食事療法・運動療法群に適用した。

公的分析は、セマグルチドが肥満症治療の継続率に及ぼす影響がSTEP6試験やその他のセマグルチドのRCTで示されているか調査したが、検討を行っている臨床試験を特定することができなかった。また上述の製造販売業者の肥満症治療脱落率に関するシステマティックレビューで特定されたYamadaら[20]では、早期減量効果と肥満症治療脱落率には有意な関連性が示されなかった。さらに、Ohiraら[21]でも減量効果のある薬剤の処方と肥満症治療脱落に関して有意な関連性が示されなかった。一方、減量治療のアドヒアランスに影響する因子に関するアンブレラレビュー(Wang, 2024)[22]では、早期の高い減量効果及び減量効果のある薬物療法(オルリスタットやシブ

トラミン)が減量治療のアドヒアランスを向上させることが示された。またWangら[22]の研究では、減量効果や薬物治療以外の多くの因子が減量治療のアドヒアランスに影響することが示された。例えば、過去の減量経験は減量治療のアドヒアランスを低下させる傾向にあることが示されており、Colomboら[14]では早期の体重減少効果と脱落率を検討した多変量ロジスティック回帰分析において食事療法を最初に行った年齢が考慮されているが、Yamadaら[20]やOhiraら[21]の検討では過去の減量経験に関する項目における調整はなされていなかった。

以上の点から、Colomboら[14]で示された早期の体重減少効果と脱落抑制の関係をセマグルチドへ外挿することには課題があるが、日本における早期の体重減少効果と脱落率の関係も不明であるため、Colomboら[14]によって推計された脱落率抑制効果(OR)を一概に否定するものではないと考えた。

3.1.3.3 治療終了後の肥満症治療の継続率

製造販売業者は、セマグルチドの治療終了後(治療開始1年以降)はセマグルチド+食事療法・運動療法群と比較対照群の両群で肥満症治療の継続率が変動しないと設定した。これは、治療開始1年時点の肥満症治療の実施割合が生涯継続されることを意味する。また、セマグルチドによる肥満症治療の継続率上昇の効果が生涯継続されることも意味する。

肥満症治療の継続率に関しては、減量治療の脱落率を2年間観察したOhiraら[21]では、糖尿病センターから処方がある集団において観察1年以降に脱落率の減少が緩やかになることが示されたが、糖尿病センターからの処方がない集団においては、緩やかな減少は示されなかった。また、肥満症治療の継続率上昇に関しては、セマグルチドの治療効果と考えることができるので、生理学的パラメータへのセマグルチドの治療効果で検討されたような治療効果の減弱を考慮することが妥当と考える。

以上の点から、治療開始1年以降での肥満症治療の継続率の維持は妥当ではないと考える。

3.1.3.4 食事療法・運動療法の長期的効果

食事療法・運動療法の治療開始1年以降では、生理学的パラメータの自然な変動を抑制する効果が減弱すると設定された。例えば、治療開始1年以降のBMI値は、ベースラインのBMI値×食事療法・運動療法による治療開始9か月時点での改善率+1年あたりの自然な体重増加×経過年数×食事療法・運動療法が自然増加を抑制できない割合、で計算される。食事療法・運動療法による自然増加の抑制は、効果減弱により3年後に抑制効果がなくなるが、食事療法・運動療法による治療開始9か月時点での改善率は減弱が考慮されることなく、生涯継続する設定であった。

製造販売業者は体重の自然増加の抑制に関する効果減弱に関して、「食事療法・運動療法を実施

すると、一定程度の間治療効果が認められる。しかしながら、治療効果が永続的に持続することはなく、一般的には一定程度の期間が経過すると徐々に治療効果が減弱していくと考えられる」(製造販売業者報告書p.77)と記載しているが、これは食事療法・運動療法による治療開始9か月時点での改善率が生涯継続する設定と一致しない。また、食事療法・運動療法の長期的効果のエビデンスは限定的で、40年間食事療法・運動療法を継続した場合の治療効果には大きな不確実性がある。

以上の点から、食事療法・運動療法の長期的な治療効果に関しては、不確実性に留意する必要があると考える。

3.1.3.5 セマグルチド治療のノンレスポonderへの治療中止(Stopping rule)

セマグルチドの添付文書の8.1では「定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認し、3~4ヵ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討すること。」との記述があるが、製造販売業者の分析では考慮がなかった。

NICE[1]では、MHRA licenseの基準(セマグルチド投与6か月で5%未満の体重減少の場合)に基づき、セマグルチド治療の中止(Stopping rule)が分析で考慮された。日本ではNICEのようにノンレスポonderの定義が明示されていない。また、STEP6試験ではStopping ruleの設定がなく、レスポonderとノンレスポonderの治療効果の違いは不明である。このため、基本分析でのStopping ruleの考慮は困難であると考え。一方、日本の保険診療ではノンレスポonderへのセマグルチド治療の継続は認められていないため、このことを反映した分析は重要だと考える。

以上の点から、公的分析ではセマグルチドのノンレスポonderにおける治療中止を考慮したシナリオ分析を行った。

3.1.3.6 OSAS、高尿酸血症・痛風、NAFLD/NASHのベースライン有病率

製造販売業者のモデルでは、肥満に関連する合併症として検討された疾患のうちOSAS、高尿酸血症・痛風、NAFLD/NASHは、モデルの簡略化のため独立した健康状態ではなく、有病率のみが考慮された。NAFLD/NASHは、江口ら[23]によって報告された日本人集団におけるNAFLDの有病率(平均BMI 23.3 kg/m²)に、Pangら[24]による中国Kadoorieバイオバンクの分析から得られたBMI 1kg/m²単位増加あたり相対リスクを乗じて、ベースライン有病率は100%と推計された。STEP6試験のベースライン時点のNAFLDの有病率は45%[9]なので、モデルの設定は臨床試験と大きな乖離が示された。また、OSAS及び高尿酸血症・痛風はSTEP6試験ではそれぞれ10%[9]、35%[13]と報告されているが、モデル開始時点での有病率はそれぞれ41%、44%となり、同様な乖離がみられた。

公的分析では、製造販売業者にNAFLDの有病率を100%とする妥当性とSTEP6試験をデータソースとしなかった理由について照会したところ、モデル開始時点の「サイクル1は、0-3か月の間に発生するNASH/NAFLDということになり、ベースラインも含まれますが、モデル上ではサイクル1における有病率（＝発生率）として考えられ」、STEP6試験に関しては「被験者の安全性確保に対する配慮から、いくつかの健康障害は、日常診療で見られる割合より低くなった可能性」があるとの回答を得た(2024年10月24日付)。また、「BMIのカテゴリが30超となると、有病率は80～90%となることが報告されており、現在のモデルでの罹患率と著しくかけ離れたものではない」として、Okanoue et al. 2011[25]、Kojima et al. 2003[26]、Eguchi et al. 2012[27]の文献の提示があった。公的分析の文献調査では、より新しい文献(Sato, 2024)[28]でも製造販売業者が指摘した傾向が確認できた。また、OSASと高尿酸血症・痛風に関しても、NASH/NAFLDと同様な理由で臨床試験との乖離が発生していると考えられた。

以上の点から、製造販売業者の設定はSTEP6試験と乖離があり、BMIなどの生理学的パラメータや心血管疾患の既往歴などSTEP6試験に基づいて設定されたベースラインパラメータと一貫性が見られないが、日本の臨床実態に近い設定となっている可能性が高いため、製造販売業者の設定を受け入れた。

3.1.3.7 ベースラインQOL値

製造販売業者のモデルにおけるベースラインQOL値は、年齢とBMIに基づいてサイクル毎に変動する設定となっていた。STEP6試験では、SF-36 v2の測定値から日本人におけるQOL値が算出されたが、BMIを説明変数とする線形回帰式のみが利用可能であった。この回帰式では、BMI 1 kg/m²増加あたりのQOL値の減少が一律となるため、臨床的に妥当ではないとして基本分析では使用されなかった。また、18歳以上の中国人集団のEQ-5D-3LによるQOL値(Xu, 2015)[29]も利用可能であったが、中国人のみを対象としているため「費用対効果評価のQOL値としては適していない」(製造販売業者報告書p.98)として基本分析には使用されなかった。このため、製造販売業者の基本分析では、STEP1試験に基づいて導出された回帰式が使用された。この点に対して、以下の点に留意する必要がある。

- STEP1試験は国際共同試験であるため、日本人以外を含む(全体集団における日本人の割合：5%)。
- STEP1試験で得られたSF-36スコアはマッピングアルゴリズムを用いてEQ-5DのQOL値に変換されたが、EQ-5Dの換算表は日本のものではない。

公的分析の文献調査では、日本人の肥満症患者を対象としたQOL値の報告は特定されなかった。一方、日本人糖尿病患者を対象とした研究(Takahara, 2019)[30]では、EQ-5D-5Lで測定された

QOL値とBMIの関係が報告されており、BMI 25 kg/m²未満と比較したQOL値の変化量がBMIの3つのカテゴリ（BMI: 25 kg/m²以上30 kg/m²未満、30 kg/m²以上35 kg/m²未満、35 kg/m²以上）で示されていた。Takaharaら[30]の結果と比較するために、分析対象集団(a)において、利用可能な3つのQOL値のBMI 25 kg/m²未満と比較したQOL値の平均変化量をそれぞれ計算した(表3-1-3-1)。表3-1-3-1から、Xuら[29]のQOL値がTakaharaら[30]のものと近いことが示された。ただし、セマグルチドの適応となる集団では2型糖尿病以外にも複数の肥満に関連する健康障害を有している可能性があり、それらがQOL値とBMIの関係に及ぼす影響は不明であった。

以上の点から、製造販売業者の使用したSTEP1試験に基づくQOL値の日本人肥満症患者への適用には課題があるが、利用可能なエビデンスは限定的であることを考慮して、公的分析では製造販売業者が使用したQOL値を受け入れた。

表3-1-3-1 BMI 25 kg/m²未満と比較したQOL値の平均変化(分析対象集団(a))

	BMI 25 kg/m ² 以上30 kg/m ² 未満	BMI 30 kg/m ² 以上35 kg/m ² 未満	BMI 35 kg/m ² 以上
Takaharaら[30]	0.003	-0.006	-0.048
基本分析:STEP1試験のQOL値	-0.011	-0.027	-0.089
シナリオ分析: STEP6試験のQOL値	-0.035	-0.064	-0.142
シナリオ分析: XuらのQOL値	0.004	-0.005	-0.029

3.1.4 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(a)のみ)

3.1.4.1 BMIの自然変動

製造販売業者の分析では、治療開始1年以降、英国臨床実践研究データリンク (CPRD) の肥満患者10万人のサンプルの分析[17]に基づいて自然な体重増加が考慮された。自然な体重増加は67歳まで検討され、68歳以降は体重が一定値を維持すると仮定された。

製造販売業者の第1版の分析では、糖尿病患者に非糖尿病患者の体重増加が適用されており、公的分析からの照会により、糖尿病患者に糖尿病患者から得られた体重増加の数値を適用した第2版が再提出された(2024年11月1日付)。

体重増加の長期的変遷はYamamotoら[31]に示されるように高齢で低下する傾向が示される。このため、68歳以降は一定値をとるとした製造販売業者の仮定は、肥満症の合併症発生リスクの過大推計をもたらしている可能性がある。一方、肥満症患者においての長期的変遷のエビデンスは乏しく、また低下する場合の低下割合の知見は不明であった。

以上の点から、製造販売業者の仮定には大きな不確実性が含まれるが、肥満症患者における長期的変遷のエビデンスは限定的であることを考慮して、公的分析では製造販売業者が使用した68歳以降体重は一定であるという仮定を受け入れた。

3.1.5 食事療法・運動療法と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(b)のみ)

3.1.5.1 2型糖尿病の発生率

Normal glucose tolerance(NGT)からの2型糖尿病発生リスクは、J-ECOHの7年観察データ(Hu, 2018)[19]に基づいて設定された。製造販売業者はHuらが報告した5歳階級ごとの性・年齢別の発生率から、年齢とBMIを説明変数とするリスク方程式を構築し、2型糖尿病発生リスクを推定した。

この点に対して、以下の点に留意する必要がある。

- J-ECOHの7年観察の研究では、製造販売業者が構築した回帰式とは別に、2型糖尿病発生リスクを推定するための検証済みの回帰式が報告(Hu, 2018)[32]されている。
- 検証済みの回帰式の説明変数には、性別、年齢、BMI、腹囲、喫煙、高血圧、脂質異常症、HbA1c、FPGを含み、脂質異常症、HbA1c、FPGを含まないモデルと比較してすべての説明変数を含むモデルで予測性能が優れていることが示された。

一方、上述の検証済みの回帰式では、BMIの最高値のカテゴリーはBMI 29 kg/m²以上であり、セマグルチドの対象となる集団(STEP6試験の集団ではBMIの平均値 31.9 kg/m²)への適用は2型糖尿病発生リスクの過小評価をもたらす可能性がある。

以上の点から、製造販売業者の構築したリスク方程式の妥当性と精度には不明な点があるが、日本人を対象とした2型糖尿病発生リスクのエビデンスは限定的であることを考慮して、公的分析では製造販売業者が使用した2型糖尿病発生リスクのリスク方程式を受け入れた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

- ☐ 特になし → 本節で終了
- ☒ あり → 以下に続く
- ☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

分析対象集団(a)及び分析対象集団(b)で共通

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- 肥満症治療の継続率
- 肥満症治療の継続率上昇効果
- 食事療法・運動療法の長期的効果

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

- d) Stopping rule
- e) 治療期間の延長

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 肥満症治療の継続率について

表3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2.6	77	4

【報告書等の記述】

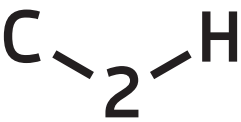
Colombo et al. 2014は1か月と6か月時点の総脱落率(それぞれ21%、57%)を報告しており、本モデルでは、これを2サイクル目(3-6か月)、3サイクル目(6-9か月)の食事療法・運動療法群の総脱落率とした。4サイクル目(9-12か月)の総脱落率は、Cannon et al. 2020で報告されたNational Diabetes Prevention Program lifestyle change programからの脱落率を参照し作成した[67]。Cannon et al. 2020のFigure 1Aでは時間経過とともに線形に脱落することが報告されている。また本文中には18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

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の肥満症治療の継続率の設定は、海外の研究に基づいており、日本の診療実態を反映した分析を行う上で課題がある。

公的分析は、日本の単施設における高度肥満(BMI 35 kg/m²以上)患者の減量治療からの脱落を2年間観察した研究(Ohira, 2024)[21]は、セマグルチドの対象患者を網羅していないが、日本における長期の観察結果であり、製造販売業者が使用したColomboら[14]とCannonら[15]に基づく脱落率より日本における診療実態を反映していると考えた。

Ohiraら[21]では、糖尿病センターからの処方の有無別で、減量治療からの脱落のカプラン・マイヤー曲線が利用可能で、処方ありの集団において有意に脱落率が低いことが示された。再分析では、糖尿病センターからの処方ありの集団のデータを分析対象集団(a)の2型糖尿病を合併している肥満症



患者、処方なしの集団のデータを分析対象集団(b)の2型糖尿病を合併していない肥満症患者へ適用した。また、長期的な肥満症治療の継続率をモデルに適用するために、R packageのrogula/KM-toIPD[33]とflexsurv[34]を用いて、Ohiraら[21]のカプラン・マイヤー曲線をパラメトリック関数で外挿し、40年間の継続率を推計した。パラメトリック関数の適合性はAICとBICで評価した(表3-4-1-2)。分析対象集団(a)と(b)において、AICとBICが最低値であった対数正規分布を用いて分析を行った。

表3-4-1-2 Ohiraのカプラン・マイヤー曲線のパラメトリック関数による外挿

パラメトリック関数	分析対象集団(a) 2型糖尿病を合併している肥満症患者		分析対象集団(b) 2型糖尿病を合併していない肥満症患者	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	365.9206	368.8406	682.5434	685.4412
Weibull	338.4928	344.3328	633.6052	639.4009
Gompertz	335.1736	341.0136	652.8886	658.6843
Lognormal	334.7350	340.5750	627.8996	633.6953
Loglogistic	337.4456	343.2856	632.2636	638.0593
Generalized gamma	320.1078*	328.8677*	628.5208	637.2143
Gamma	339.4734	345.3134	635.9932	641.7889

* 収束しなかったのを除外

3.4.2 肥満症治療の継続率上昇効果について

表3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2.6	77	15

【報告書等の記述】

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

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者が使用したColomboら[14]で示された早期の体重減少効果と肥満治療の継続率上昇の関係は、セマグルチドのRCTにおいて確認されていない。このため、Colomboら[14]のOR:0.57(95%CI 0.34-0.95)の使用には課題がある。

公的分析では、早期の体重減少効果と肥満症治療の継続率上昇に関係がない(ORを1と設定)とした場合で分析を実施した。

日本における早期の体重減少効果と肥満治療の継続率上昇の検討では、有意な関係が示されていない。一方、Wangら[22]の減量治療のアドヒアランスに影響する因子に関するアンブレラレビューでは、過去の減量経験がアドヒアランスに影響することが示されており、Colomboら[14]では調整されていたが、Yamadaら[20]やOhiraら[21]では調整されていなかった。このため、日本の観察研究に基づいてColomboら[14]のOR 0.57を一概に否定することは困難と考えて、ORを0.57とした分析も行った。ただし、製造販売業者はOR 0.57が生涯継続すると設定していた。肥満症治療の継続率上昇はセマグルチドの治療効果として考えられるので、生理学的パラメータへの長期的な治療効果で考慮された治療効果の減弱を肥満症治療の継続率上昇にも適用することが妥当と考える。肥満症治療の継続率上昇に関する長期的なエビデンスは不足しているため、減弱期間を1年から10年で、線形で減弱すると仮定して分析を行った。

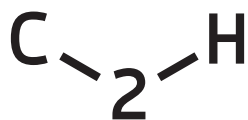
3.4.3 食事療法・運動療法の長期的効果について

表3-4-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2.6	78	4

【報告書等の記述】

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



【具体的な再分析の内容】

食事療法・運動療法における治療開始9か月時点での改善率が生涯継続すると設定した製造販売業者の分析は、食事療法・運動療法の治療効果を過大評価する可能性があるため課題がある。一方で、食事療法・運動療法の長期的効果のエビデンスは限定的で、40年間食事療法・運動療法を継続した場合の治療効果は明らかではない。

公的分析では、食事療法・運動療法の長期的な治療効果の不確実性の影響を評価するために、治療減弱の対象に食事療法・運動療法における治療開始9か月時点での改善率も含めて、減弱期間を1年から10年、線形で減弱すると仮定して分析を行った。

3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 Stopping ruleについて

表3-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
NA	NA	NA

【報告書等の記述】

該当なし。

【具体的な再分析の内容】

日本の保険診療ではノンレスポonderへのセマグルチド治療の継続は認められていないが、製造販売業者の分析では、ノンレスポonderへのセマグルチド治療の中止(Stopping rule)の考慮はなかった。日本の診療実態を反映した分析を行うためには、Stopping ruleの考慮が重要と考える。一方で、日本ではセマグルチドのノンレスポonderの定義が明確ではなく、またSTEP6試験においてレスポonderの治療効果は示されてない。

公的分析では、ノンレスポonderの定義に関してNICE[1]を参考に5%未満の体重減少を採用し、レスポonderの治療効果はカナダの減量薬の費用効果分析(Olivieri, 2024)[35]で報告されたSTEP1試験とSTEP2試験の5%以上の体重減少を達成した集団の治療効果と全体集団での治療効果の比に基づいて、レスポonderの治療効果は全体集団の1.5倍の改善があるとして分析を行った。

また、セマグルチドの対象患者のうちより重症度の高い集団での分析を行うために、ベースラインのBMIを35 kg/m²とOhiraら[21]でのベースライン40.8 kg/m²を用いてそれぞれ分析を行った。

3.5.2 治療期間の延長について

表3-5-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2.6	73	13

【報告書等の記述】

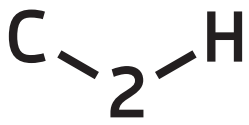
本モデルでは最大治療期間を1年間とした。ウゴービの最適使用推進ガイドラインによると、「日本人を対象とした臨床試験において、本剤の68週間を超える使用経験はないことから、本剤の投与は最大68週間とすること」とある。しかしながら、本モデルは、年単位でのみ最大治療期間を設定することが可能であることから68週間により近い1年間（52週間）を最大治療期間とした。

【具体的な再分析の内容】

最適使用推進ガイドラインに従って、製造販売業者の分析ではセマグルチドの治療期間は1年と設定された。最適使用推進ガイドラインは日本人を対象とした臨床試験に基づいて、セマグルチドの投与は最大68週間としている。

セマグルチドの臨床試験において、68週以上の長期投与が実施されたRCTとしてSTEP5試験(2年間)[36]とSELECT試験(4年間)[37]が報告されている。STEP5試験はSTEP1試験と同様に糖尿病を合併していない集団を対象とし、日本を含まない海外5か国で実施された。STEP5試験の2年目の体重減少効果は1年目で得られた治療効果とほぼ同等で、長期的なセマグルチドの治療は治療初期で得られた効果を維持することが示された。SELECT試験はBMI 27 kg/m²以上で45歳以上の心血管疾患の既往歴のある糖尿病を合併していない集団を対象として、日本を含む42か国で実施された。体重減少は65週まで観察され、治療終了の4年目まで体重減少は維持された。これらのRCTは限定的な集団を対象としているが、さらなる知見の蓄積により、今後68週以上のより長期的な治療が実施される可能性がある。

公的分析では、2年又は10年にセマグルチドの治療が延長された場合についてシナリオ分析を行った。長期的な治療効果はSTEP5試験やSELECT試験に基づいて、STEP6試験の68週で示された治療効果が継続されると仮定した。なお、分析の簡略化のため、セマグルチドの治療期間中は治療からの



脱落は考慮せず、肥満症治療からの脱落は治療終了以降に検討した。また、3.4.2や3.4.3で検討した肥満症治療の継続率上昇効果及び食事療法・運動療法の治療減弱に関しては、分析の簡略化のため検討しなかった。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a) 及び分析対象集団(b)に対して実施した分析

- ☒ 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)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団(a)(2型糖尿病を合併している肥満症患者)における製造販売業者及び再分析の基本分析の結果を表4-1-1-1及び表4-1-1-2に示す。

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド+食事療法・運動療法	15.96	0.05	9,732,144	448,657	9,524,287
食事療法・運動療法	15.92		9,283,487		

表4-1-1-2 再分析における基本分析*の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド+食事療法・運動療法	15.96	0.02	9,806,637	422,553	18,216,862
食事療法・運動療法	15.94		9,384,084		

* 肥満症治療の継続率上昇効果は10年間で減弱し、食事療法・運動療法の長期的な減衰は考慮しない場合

分析対象集団(b)(2型糖尿病を合併していない肥満症患者)における製造販売業者及び再分析の基本分析の結果を表4-1-1-3及び表4-1-1-4に示す。

表4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド+食事療法・運動療法	18.04	0.10	6,712,934	381,635	3,665,447
食事療法・運動療法	17.93		6,331,299		

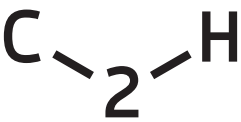


表4-1-1-4 再分析における基本分析*の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド+食事療法・運動療法	17.90	0.03	6,630,018	355,601	13,095,027
食事療法・運動療法	17.87		6,274,417		

* 肥満症治療の継続率上昇効果は10年間で減弱し、食事療法・運動療法の長期的な減衰は考慮しない場合

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

表4-1-2-1 分析対象集団(a)の再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.05	448,657	9,524,287
a	肥満症治療の継続率	0.05	485,123	10,704,045
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=1)	0.02	385,563	19,184,001
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：1年)	0.02	411,944	20,125,507
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：2年)	0.02	412,722	19,953,371
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：3年)	0.02	413,707	19,761,353
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：4年)	0.02	414,816	19,556,197
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：5年)	0.02	416,006	19,341,774
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：6年)	0.02	417,253	19,121,159
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：7年)	0.02	418,541	18,896,724
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：8年)	0.02	419,859	18,670,297
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：9年)	0.02	421,199	18,443,302
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) (再分析における基本分析の結果)	0.02	422,553	18,216,862

a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：1年)	0.02	422,581	17,099,370
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：2年)	0.02	422,760	17,220,822
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：3年)	0.02	422,817	19,331,449
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：4年)	0.02	422,842	19,100,415
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：5年)	0.02	422,849	19,119,544
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：6年)	0.02	422,844	19,132,451
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：7年)	0.02	422,834	18,906,562
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：8年)	0.02	422,822	18,909,564
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：9年)	0.02	422,809	18,908,490
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：10年)	0.02	422,796	18,710,852

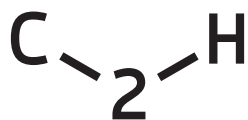


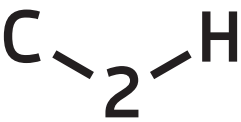
表4-1-2-2 分析対象集団(b)の再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.10	381,635	3,665,447
a	肥満症治療の継続率	0.13	431,072	3,242,382
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=1)	0.01	270,886	18,498,496
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：1年)	0.02	342,908	20,817,743
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：2年)	0.02	344,078	19,123,760
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：3年)	0.02	345,437	18,080,943
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：4年)	0.02	346,847	17,191,160
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：5年)	0.02	348,281	16,380,014
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：6年)	0.02	349,733	15,629,856
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：7年)	0.02	351,197	14,932,586
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：8年)	0.02	352,668	14,279,316
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：9年)	0.03	354,137	13,667,708
a+b	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) (再分析における基本分析の結果)	0.03	355,601	13,095,027
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：1年)	0.02	358,990	16,434,957
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：2年)	0.02	359,117	17,875,115
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：3年)	0.02	358,976	14,780,226

a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：4年)	0.02	358,788	15,551,056
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：5年)	0.02	358,575	15,488,229
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：6年)	0.02	358,354	15,426,161
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：7年)	0.02	358,130	14,909,720
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：8年)	0.02	357,917	14,854,238
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：9年)	0.02	357,719	14,802,488
a+b+c	肥満症治療の継続率 +肥満症治療の継続率上昇効果(OR=0.57, 効果減衰期間：10年) +食事療法・運動療法の長期的効果(効果減衰期間：10年)	0.02	357,535	14,754,774

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

該当なし。



4.2 再分析における感度分析の結果

表4-2-1 一元論的感度分析*の結果(分析対象集団(a)(2型糖尿病を合併している肥満症患者))

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲	
	下限	上限		下限	上限
肥満症治療の継続率(対数正規分布; meanlog 5.615, sdlog 3.684)	meanlog 4.363, sdlog 2.776	meanlog 6.868, sdlog 4.891	95% CI	17,265,715	20,203,162
肥満症治療の継続率上昇効果(0.57)	0.34	0.95	95% CI	17,798,731	19,056,461
割引率(2%)	0%	4%	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	15,401,812	20,824,866

* 肥満症治療の継続率上昇効果は10年間で減弱し、食事療法・運動療法の長期的な減衰は考慮しない場合

表4-2-2 一元論的感度分析*の結果(分析対象集団(b)(2型糖尿病を合併していない肥満症患者))

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲	
	下限	上限		下限	上限
肥満症治療の継続率(対数正規分布; meanlog 2.336, sdlog 2.529)	meanlog 1.863, sdlog 2.149	meanlog 2.809, sdlog 2.977	95% CI	12,336,045	13,813,476
肥満症治療の継続率上昇効果(0.57)	0.34	0.95	95% CI	11,839,754	17,440,409
割引率(2%)	0%	4%	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	11,929,791	14,130,062

* 肥満症治療の継続率上昇効果は10年間で減弱し、食事療法・運動療法の長期的な減衰は考慮しない場合

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

表4-3-1 シナリオ分析の結果(分析対象集団(a)(2型糖尿病を合併している肥満症患者))

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
Stopping rule	ノンレスポonderの設定 なし+BMI 31.9 kg/m ²	5%未満の体重減少はノンレスポonderとして3か月目で治療中止+ BMI 31.9 kg/m ²	18,216,862	0.03	353,510	10,373,629
		5%未満の体重減少はノンレスポonderとして3か月目で治療中止+ BMI 35 kg/m ²		0.04	347,775	8,015,371
		5%未満の体重減少はノンレスポonderとして3か月目で治療中止+ BMI 40.8 kg/m ²		0.07	354,499	5,248,023
治療期間	1年間+BMI 31.9 kg/m ²	2年間+BMI 31.9 kg/m ²	18,216,862	0.08	1,086,051	13,999,405
		2年間+BMI 35 kg/m ²		0.10	1,077,293	10,843,937
		2年間+BMI 40.8 kg/m ²		0.14	1,098,845	7,964,867
		10年間+BMI 31.9 kg/m ²		0.31	4,940,544	15,783,636
		10年間+BMI 35 kg/m ²		0.39	4,905,304	12,673,546
		10年間+BMI 40.8 kg/m ²		0.55	4,906,018	8,951,994

表4-3-1 シナリオ分析の結果(分析対象集団(b)(2型糖尿病を合併していない肥満症患者))

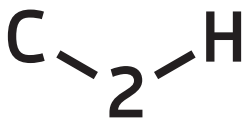
項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
Stopping rule	ノンレスポonderの設定 なし+BMI 31.9 kg/m ²	5%未満の体重減少はノンレスポonderとして3か月目で治療中止+ BMI 31.9 kg/m ²	13,095,027	0.04	284,628	7,830,191
		5%未満の体重減少はノンレスポonderとして3か月目で治療中止+ BMI 35 kg/m ²		0.04	277,342	6,400,844
		5%未満の体重減少はノンレスポonderとして3か月目で治療中止+ BMI 40.8 kg/m ²		0.05	276,446	5,373,153
治療期間	1年間+BMI 31.9 kg/m ²	2年間+BMI 31.9 kg/m ²	13,095,027	0.18	1,060,667	5,847,208
		2年間+BMI 35 kg/m ²		0.22	1,036,391	4,679,722
		2年間+BMI 40.8 kg/m ²		0.27	1,097,794	4,081,076
		10年間+BMI 31.9 kg/m ²		0.52	4,692,876	8,983,644
		10年間+BMI 35 kg/m ²		0.65	4,619,459	7,055,012
		10年間+BMI 40.8 kg/m ²		0.86	4,694,926	5,431,169

セマグルチドの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表4-4-1及び4-4-2の通り要約する。

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	再分析における基本分析の結果から、ICER は13,095,027円/QALYであることが示された。また、肥満症治療の継続率上昇効果が減弱する期間や食事療法・運動療法の長期的な治療効果が減弱する期間を変更したシナリオ分析においても、ICERが1,000万円/QALY以上となる可能性が高いことが示された。 ただし、治療対象者を重症度の高い集団(高BMI)に限定した上で、セマグルチドの治療期間の延長やノンレスポonderへのセマグルチド治療中止を考慮したシナリオ分析では、ICERが1,000万円/QALY未満となる可能性が示され、今後のさらなるデータの蓄積や検討が必要である。

い4.5 価格調整率の重み

セマグルチドは全ての処方予定症例に関する背景情報が登録されており、製造販売業者は分析対象集団割合の算出に際して、当該症例登録管理データを用いた。その結果、各分析対象集団の患者割合は、(a)が7.58%、(b)が92.42%と推計された。公的分析は製造販売業者の設定は妥当であると判断し、この設定を受け入れた。



5. 参考文献

- [1] NICE. Semaglutide for managing overweight and obesity. 2023. [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875>].
- [2] SMC. SMC2497, semaglutide (Wegovy). 2023. [Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-wegovy-full-smc2497/>].
- [3] HAS. WEGOVY (sémaglutide) - Obésité. 2024. [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/fr/wegovy-semaglutide-obesite].
- [4] HAS. WEGOVY (sémaglutide) - Obésité. 2023. [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398698/fr/wegovy-semaglutide-obesite].
- [5] CADTH. Semaglutide (Wegovy). 2022. [Available from: <https://www.cda-amc.ca/semaglutide-1>].
- [6] PBAC. Semaglutide: Injection 0.25 mg in 0.5 mL pre-filled single dose pen, Injection 0.5 mg in 0.5 mL pre-filled single dose pen, Injection 1.0 mg in 0.5 mg pre-filled single dose pen, Injection 1.7 mg in 0.75 mL pre-filled single dose pen, Injection 2.4 mg in 0.75 mL pre-filled single dose pen; Wegovy®. 2023. [Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/semaglutide-PSD-November-2023>].
- [7] ICER. Medications for Obesity Management: Effectiveness and Value. 2023. [Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2022/03/ICER_Obesity_Final_Evidence_Report_and_Meeting_Summary_122223.pdf].
- [8] Kolotkin RL, Jeppesen OK, Baker-Knight J, Lee SY, Tokita A, Kadowaki T. Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: Patient-reported outcomes from the STEP 6 trial. Clin Obes. 2023;13(4):e12589.
- [9] 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.
- [10] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. セマグルチド(遺伝子組換え)、審査報告書. 2023. [Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230303002/620023000_30500A_MX00105000_A100_1.pdf].
- [11] Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet.

2021;397(10278):971-84.

- [12] 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.
- [13] ノボルディスクファーマ株式会社. 申請資料概要、ウゴービ皮下注 0.25mg SD、同 0.5mg SD、同 1.0mg SD、同 1.7mg SD、同 2.4mg SDに関する資料. [Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230303002/index.html>].
- [14] Colombo O, Ferretti VV, Ferraris C, Trentani C, Vinai P, Villani S, et al. Is drop-out from obesity treatment a predictable and preventable event? *Nutr J*. 2014;13:13.
- [15] Cannon MJ, Masalovich S, Ng BP, Soler RE, Jabra R, Ely EK, et al. Retention Among Participants in the National Diabetes Prevention Program Lifestyle Change Program, 2012-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2042-9.
- [16] Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1553-64.
- [17] Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(5):iii-xiv, 1-195.
- [18] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59.
- [19] Hu H, Nakagawa T, Okazaki H, Nishiura C, Imai T, Miyamoto T, et al. Cumulative Risk of Type 2 Diabetes in a Working Population: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Epidemiol*. 2018;28(11):465-9.
- [20] Yamada T, Hara K, Svensson AK, Shojima N, Hosoe J, Iwasaki M, et al. Successfully achieving target weight loss influences subsequent maintenance of lower weight and dropout from treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(1):183-91.
- [21] Ohira M, Tsuji S, Watanabe Y, Abe K, Yamaoka S, Nakamura S, et al. No medication prescription and residential distance from the hospital are important factors associated with nonsurgical weight-loss treatment discontinuance in Japanese patients with high-degree obesity: a retrospective study. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):1078.
- [22] Wang D, Benito PJ, Rubio-Arias JA, Ramos-Campo DJ, Rojo-Tirado MA. Exploring factors of adherence to weight loss interventions in population with overweight/obesity: an umbrella review. *Obes Rev*. 2024;25(9):e13783.

-
- [23] Eguchi Y, Wong G, Lee EI, Akhtar O, Lopes R, Sumida Y. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan: A focused literature review. *JGH Open*. 2020;4(5):808-17.
 - [24] Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Millwood IY, Yu C, Guo Y, et al. Observational and Genetic Associations of Body Mass Index and Hepatobiliary Diseases in a Relatively Lean Chinese Population. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2018721.
 - [25] Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:153-62.
 - [26] Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):954-61.
 - [27] Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol*. 2012;47(5):586-95.
 - [28] Sato A, Oomori Y, Nakano R, Matsuura T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japan Continue to Increase Even after the Launch of Specific Health Checkups. *Intern Med*. 2024;63(6):763-71.
 - [29] Xu Y, Zhou Z, Li Y, Yang J, Guo X, Gao J, et al. Exploring the nonlinear relationship between body mass index and health-related quality of life among adults: a cross-sectional study in Shaanxi Province, China. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:153.
 - [30] Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, Abe K, Ayame H, Ishimaru Y, 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(3):309-19.
 - [31] Yamamoto N, Ejima K, Mestre LM, Owora AH, Inoue M, Tsugane S, et al. 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;53(1).
 - [32] Hu H, Nakagawa T, Yamamoto S, Honda T, Okazaki H, Uehara A, et al. Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):1052-9.
 - [33] Rogula B, Lozano-Ortega G, Johnston KM. A Method for Reconstructing Individual Patient Data From Kaplan-Meier Survival Curves That Incorporate Marked Censoring Times. *MDM Policy Pract*. 2022;7(1):23814683221077643.
 - [34] Jackson CH. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70.

-
- [35] Olivieri AV, Muratov S, Larsen S, Luckevich M, Chan K, Lamotte M, et al. Cost-effectiveness of weight-management pharmacotherapies in Canada: a societal perspective. *Int J Obes (Lond)*. 2024;48(5):683-93.
- [36] 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.
- [37] Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2049-57.

本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

