

STEP 1試験で用いられた製剤とウゴービ®皮下注SDIは生物学的に同等であることが確認されています（NN9536-4590、NN9535-4588）。

STEP 1試験には国内で承認された「効能又は効果」にあてはまらない患者が一部含まれていますが、承認時評価資料として評価された試験であるため、臨床成績を紹介します。
なお、事前に計画された効能又は効果に合致した部分集団におけるサブグループ解析の結果も合わせて紹介します。

STEP 1

2型糖尿病を有さない過体重※又は肥満者を対象とした セマグルチド2.4mgの有効性と安全性

68週間、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

ウゴービ®の添付文書

「4. 効能又は効果 肥満症

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

・BMIが 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」

※日本肥満学会の基準では肥満に該当する

試験デザイン

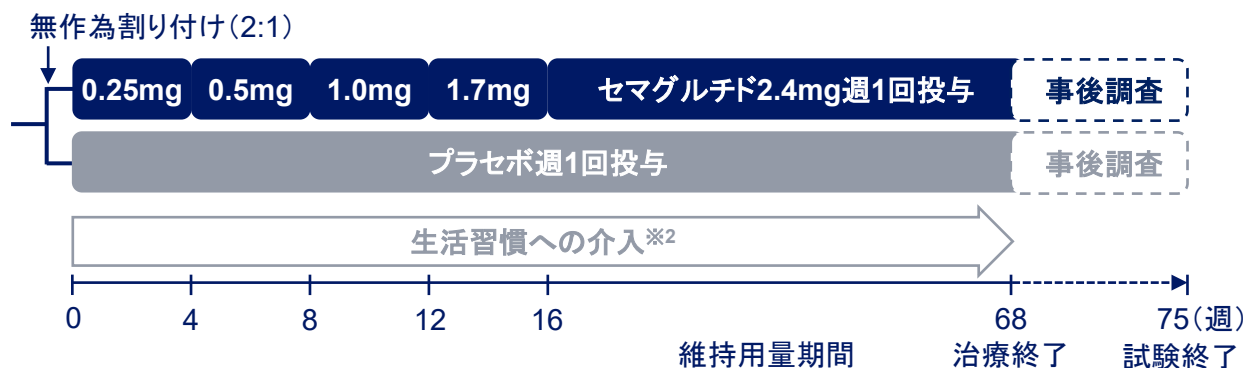
主要目的:

2型糖尿病を有さない過体重※¹又は肥満者を対象に、食事療法・運動療法に対する補助療法としてのセマグルチド2.4mg週1回皮下投与の体重に対する効果をプラセボと比較検討する。

2型糖尿病を有さない過体重※¹又は肥満者1,961例(日本人患者100例)

主な選択基準:

- 18歳以上(日本人は20歳以上)
- BMI 30.0kg/m²以上
又は
BMI 27.0kg/m²以上、かつ1つ以上の肥満に関連する健康障害(高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸又は心血管系疾患のいずれか)を有する健康障害については治療の有無を問わない



※¹ 日本肥満学会の基準では肥満に該当する

※² 食事のカロリー制限(無作為割り付け時に計算した推定1日エネルギー消費量より500kcal/日少ない食事摂取量)及び身体活動の増加(150分/週の身体活動時間)の指導

※³ 効能又は効果に合致した部分集団

下記のいずれかに該当

- BMI 27.0 kg/m²以上であり、かつ2つ以上の肥満に関連する健康障害(このうち1つは高血圧又は脂質異常症)を有する
- BMI 35.0 kg/m²以上であり、かつ高血圧又は脂質異常症を有する

試験概要

- 68週間、国際共同(16カ国)、多施設共同(129施設)、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

サブグループ

- 効能又は効果に合致した部分集団※³: **936例**

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウービー®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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

評価項目

主要評価項目:

以下の項目におけるセマグルチド2.4mg週1回投与とプラセボとの比較:
ベースラインから投与後68週 までの体重変化率
投与後68週に5%以上の体重減少を達成した患者の割合

検証的副次評価項目:

以下の項目におけるセマグルチド2.4mg週1回投与とプラセボとの比較:
投与後68週に10%以上、15%以上の体重減少を達成した患者の割合
ベースラインから投与後68週までのウエスト周囲長※、収縮期血圧の変化など

※ 肋骨下縁と腸骨の中点を通る腹囲を測定

主な補足的副次評価項目:

以下の項目におけるセマグルチド2.4mg週1回投与とプラセボとの比較:

- 投与後68週に20%以上の体重減少を達成した患者の割合
- 以下の項目におけるベースラインから投与後68週までの変化:
 - 体重(kg)
 - BMI
 - HbA1c
 - 空腹時血糖値
 - 拡張期血圧
 - 脂質プロファイル(総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、遊離脂肪酸、トリグリセリド)
- ベースラインから投与後75週までの治験薬投与下の有害事象の発現件数及び重篤な有害事象の発現件数など

探索的評価項目:

ベースラインから投与後68週までの糖代謝の分類など

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

解析計画

主要estimand(治療方針estimand)の評価

すべての無作為割り付けされた患者において、治療へのアドヒアランス及び他の抗肥満治療(体重管理薬又は減量外科手術)の開始にかかわらず、セマグルチド2.4mgのプラセボに対する68週後の治療効果の平均を評価した。68週時の利用可能な観測値を解析に含め、欠測値は多重補完法にて補完した。

有効性の主要estimand(治療方針estimand)の評価にはin-trial観察期間で得られたデータを使用し、無作為割り付けされたすべての患者を含む最大の解析対象集団(FAS)を用いた。

安全性の評価には、無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも1回受けたすべての患者を含む安全性解析対象集団(SAS)を用い、on-treatment観察期間で得られたデータを使用した(死亡など一部の評価はin-trial観察期間を使用)。

本試験における対象は米国/欧州ガイドラインに基づき広範な対象集団に設定されているため、効能又は効果に合致した部分集団※¹におけるサブグループ解析を実施した。

主要評価項目

体重の変化率は、投与群を固定効果、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した(解析A)。

5%以上の体重減少を達成した患者の割合は、投与群を固定効果、対応するベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した(解析B)。

検証的副次評価項目

10%以上/15%以上の体重減少を達成した患者の割合は**解析B**、ウエスト周囲長、収縮期血圧、SF-36の身体機能スコア及びIWQOL-Lite-CTのPhysical functionスコアの変化は**解析A**を用いた。

補足的副次評価項目

連続値の評価項目は**解析A**、2値の評価項目は**解析B**を用いた。

階層的検定手順を用いた検証的仮説検定

セマグルチド2.4mgのプラセボに対する優越性の検証について、事前に規定した検定順序に従い、それぞれの仮説を有意水準5%で検定

主要解析:
1. ベースラインから投与後68週までの体重変化率
2. 投与後68週に5%以上の体重減少を達成した患者の割合
検証的解析:
3. 投与後68週に10%以上の体重減少を達成した患者の割合
4. 投与後68週に15%以上の体重減少を達成した患者の割合
5. ベースラインから投与後68週までのウエスト周囲長※ ² の変化
6. ベースラインから投与後68週までの収縮期血圧の変化
7. ベースラインから投与後68週までのSF-36の身体機能スコアの変化
8. ベースラインから投与後68週までのIWQOL-Lite-CTのPhysical functionスコアの変化

- ※¹ 効能又は効果に合致した部分集団
下記のいずれかに該当
・BMI 27.0kg/m²以上であり、かつ2つ以上の肥満に関連する健康障害(このうち1つは高血圧又は脂質異常症)を有する
・BMI 35.0kg/m²以上であり、かつ高血圧又は脂質異常症を有する
- ※² 肋骨下縁と腸骨上縁の midpoint を通る腹囲を測定

IWQOL-Lite-CT (Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version): 臨床試験における「体重が生活の質に与える影響」を検討する患者報告アウトカム

in-trial観察期間: 無作為割り付け日から治験実施医療機関と最後のコンタクトをとった日までの連続した期間
on-treatment観察期間: 治験薬の初回投与から最終投与までの期間に事後調査期間(2週間又は7週間)を加えた期間から、治験薬投与の一時的中断期間(連続して2回又は7回を超える回数の投与が行われなかった期間)を除外した期間

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

患者背景

	セマグルチド2.4mg群 (n=1,306) 平均±SD	プラセボ群 (n=655) 平均±SD	全集団 (n=1,961) 平均±SD
年齢 (歳)	46±13	47±12	46±13
男性/女性 (%)	26.9/73.1	24.0/76.0	25.9/74.1
人種 例数 (%)			
白人	973 (74.5)	499 (76.2)	1,472 (75.1)
アジア人	181 (13.9)	80 (12.2)	261 (13.3)
[うち日本人]	67 (5.1)	33 (5.0)	100 (5.1)
黒人/アフリカ系アメリカ人	72 (5.5)	39 (6.0)	111 (5.7)
その他※1	80 (6.1)	37 (5.6)	117 (6.0)
体重 (kg)	105.4±22.1	105.2±21.5	105.3±21.9
最小; 最大	61.8; 245.6	66.3; 211.0	61.8; 245.6
BMI (kg/m ²) 例数 (%)			
<30	81 (6.2)	36 (5.5)	117 (6.0)
≥30 ~ <35	436 (33.4)	207 (31.6)	643 (32.8)
≥35 ~ <40	406 (31.1)	208 (31.8)	614 (31.3)
≥40	383 (29.3)	204 (31.1)	587 (29.9)
BMI (kg/m ²)	37.8±6.7	38.0±6.5	37.9±6.7
ウエスト周囲長 (cm)	114.6±14.8	114.8±14.4	114.7±14.6
HbA1c (%)	5.7±0.3	5.7±0.3	5.7±0.3
eGFR (mL/min/1.73m ²)※2 幾何平均 (CV%)	96.3 (18.7)	95.9 (18.3)	96.1 (18.6)

※1 該当なし(仏の記録方法)、その他、アメリカ先住民/アラスカ先住民、ハワイ先住民/太平洋諸島系住民を含む ※2 CKD-EPI式によって推定 CV%:変動係数%

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
 ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
 ・BMIが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」

患者背景(全集団、スクリーニング時の併存疾患)

全集団	n=1,961
HbA1c上昇 ^{※1}	351 (17.9)
空腹時血糖値異常	151 (7.7)
耐糖能異常	67 (3.4)
脂質異常症	725 (37.0)
高血圧	706 (36.0)
高尿酸血症/痛風	116 (5.9)
冠動脈疾患	49 (2.5)
脳血管疾患	19 (1.0)
非アルコール性脂肪性肝疾患	163 (8.3)
非アルコール性脂肪肝炎	7 (0.4)

※1 HbA1c5.7～6.4%

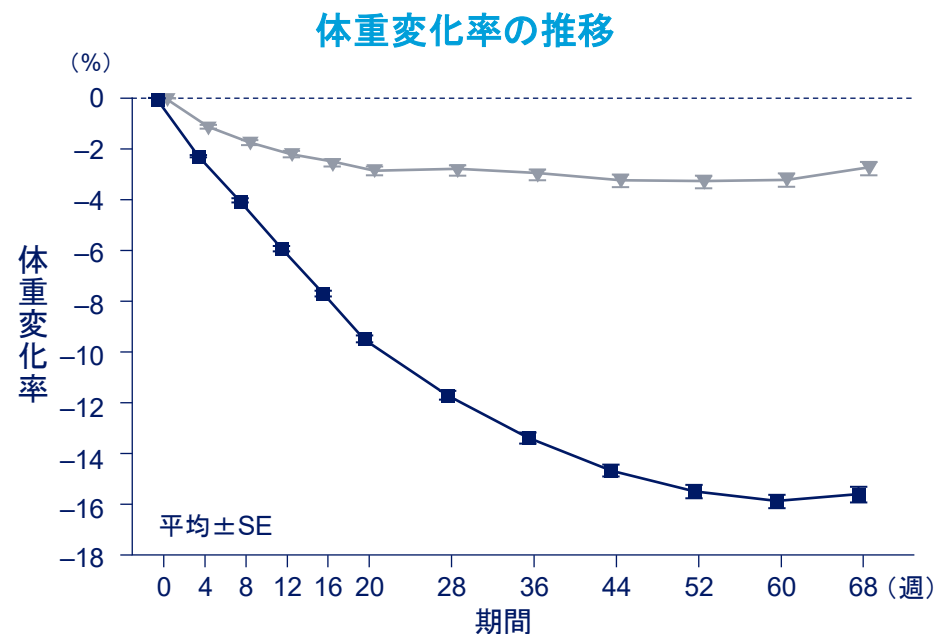
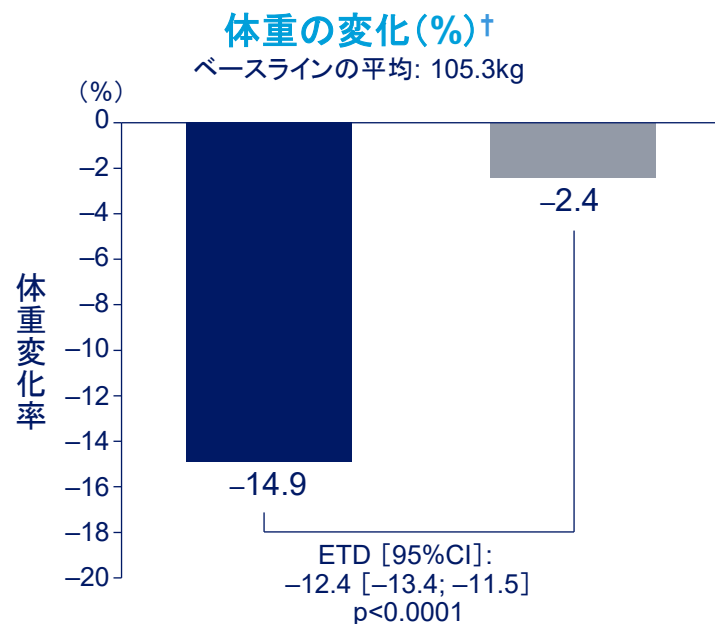
※2 女性患者数(n=1,453)に基づく割合

月経異常 ^{※2}	163 (11.2)
多嚢胞性卵巣症候群 ^{※2}	96 (6.6)
意図しない不妊症/不育症	62 (3.2)
閉塞性睡眠時無呼吸	230 (11.7)
症候性変形性膝関節症	275 (14.0)
症候性変形性股関節症	86 (4.4)
腎臓病	39 (2.0)
肥満関連腎臓病	1 (<0.1)
甲状腺疾患	262 (13.4)
気管支喘息/慢性閉塞性肺疾患	227 (11.6)

例数(%)

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
 ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
 ・BMIが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

ベースラインから投与後68週までの体重の変化



■ セマグルチド2.4mg群 (n=1,306)

■ プラセボ群 (n=655)

セマグルチド2.4mg群 (n=) 1,306 1,290 1,281 1,262 1,252 1,248 1,232 1,228 1,207 1,203 1,190 1,212
 プラセボ群 (n=) 655 649 641 619 615 603 592 571 554 549 540 577

■ セマグルチド2.4mg群

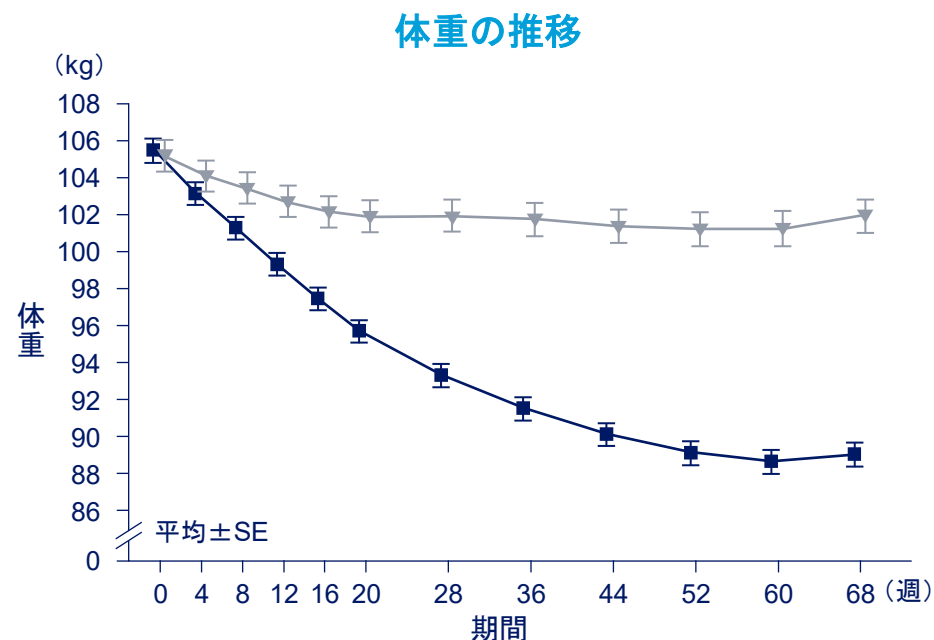
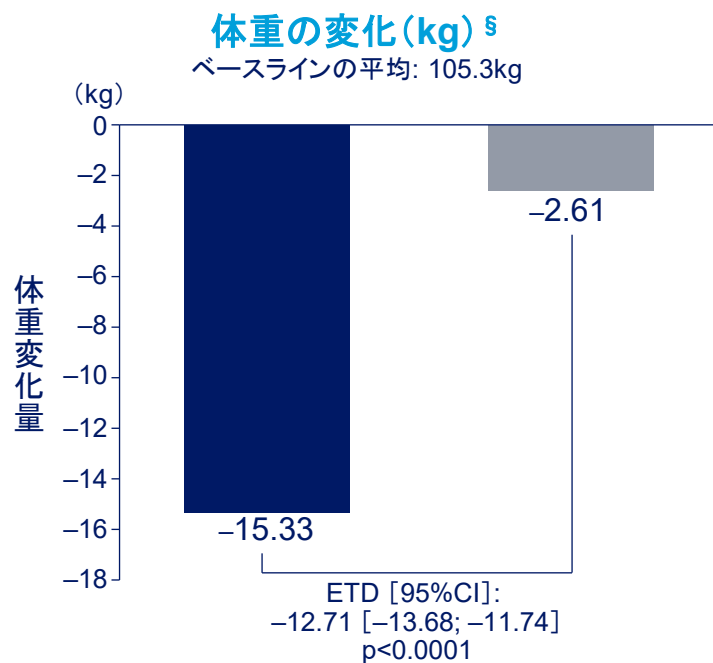
▼ プラセボ群

治療方針estimand †: 主要評価項目 CI: 信頼区間 ETD: 群間差の推定値
 投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。
 68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

in-trial観察期間の観測値

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
 ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
 ・BMIが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

ベースラインから投与後68週までの体重の変化



■ セマグルチド2.4mg群 (n=1,306)	■ プラセボ群 (n=655)	セマグルチド2.4mg群 (n=)	1,306	1,290	1,281	1,262	1,252	1,248	1,232	1,228	1,207	1,203	1,190	1,212
		プラセボ群 (n=)	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577

■ セマグルチド2.4mg群

▲ プラセボ群

治療方針estimand §: 補足的副次評価項目 CI: 信頼区間 ETD: 群間差の推定値

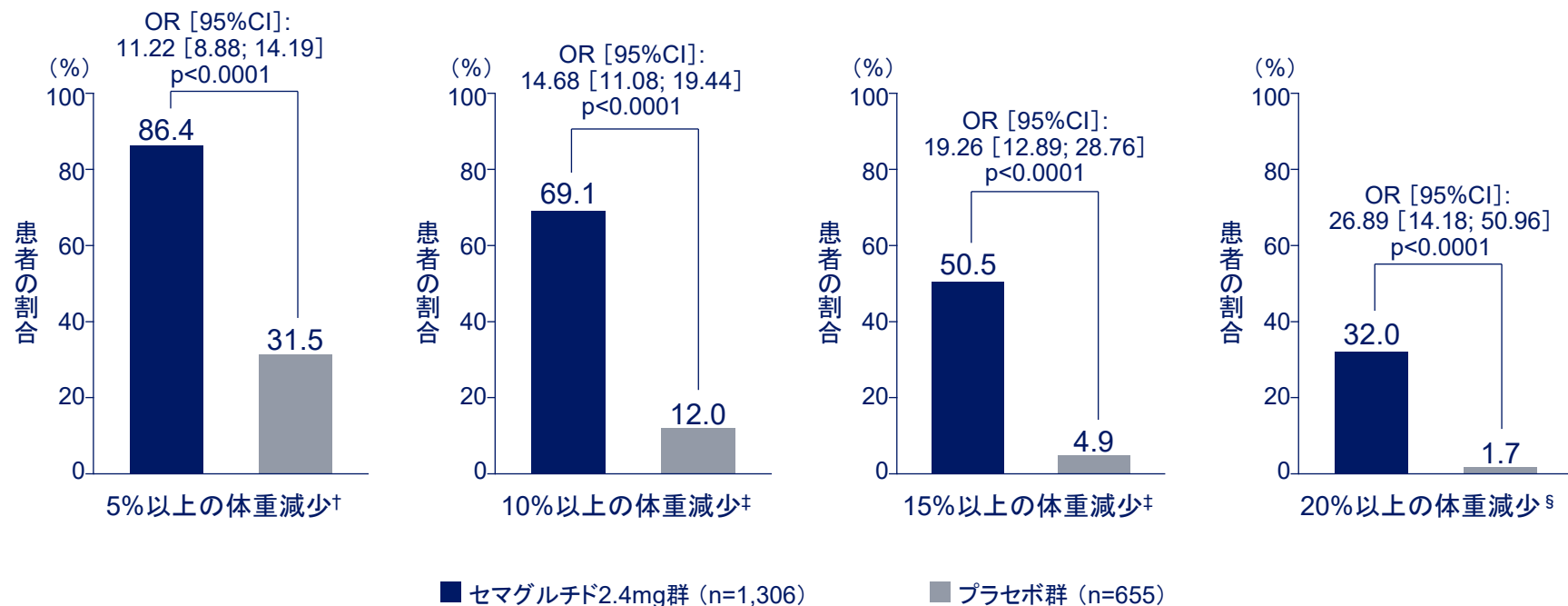
投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。

68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

in-trial観察期間の観測値

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウービー®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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

投与後68週に5%以上、10%以上、15%以上、20%以上の体重減少を達成した患者の割合

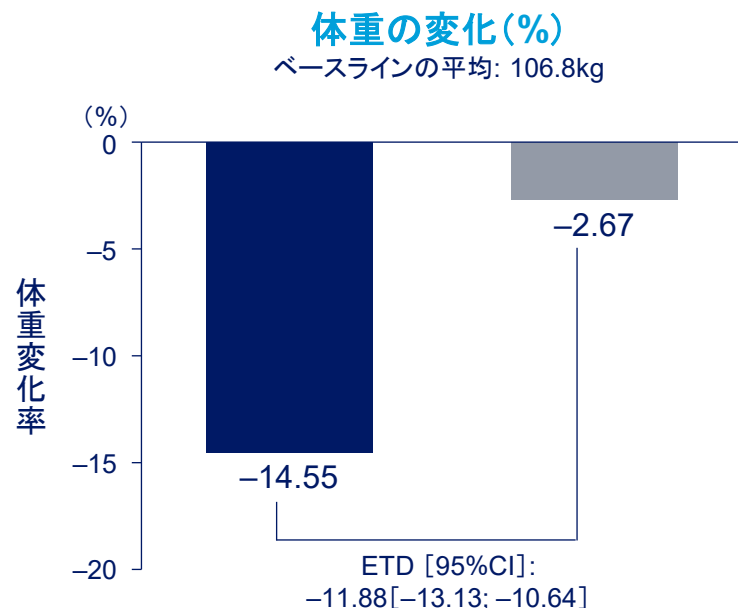


治療方針estimand †: 主要評価項目 ‡: 検証的副次評価項目 §: 補足的副次評価項目 CI: 信頼区間 OR: オッズ比
 投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
 68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

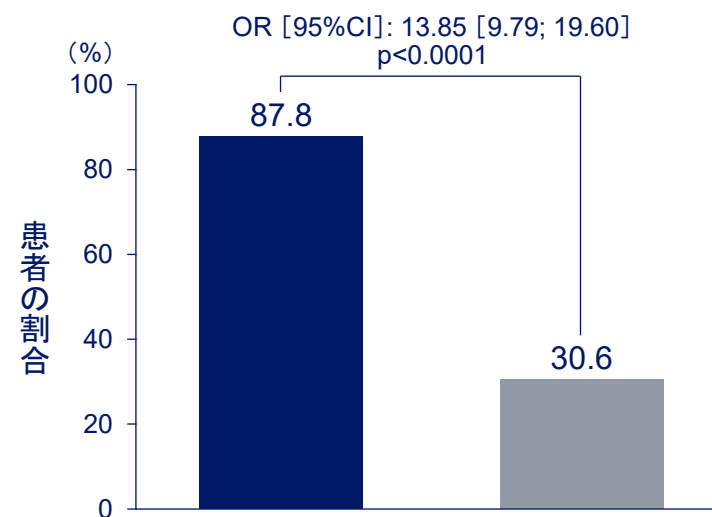
本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
 ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
 ・BMIが27kg/m²以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する ・BMIが35kg/m²以上

ベースラインから投与後68週までの体重の変化

効能又は効果に合致した部分集団によるサブグループ解析



投与後68週に5%以上の体重減少を達成した患者の割合



■ セマグルチド2.4mg群 (n=637)

■ プラセボ群 (n=299)

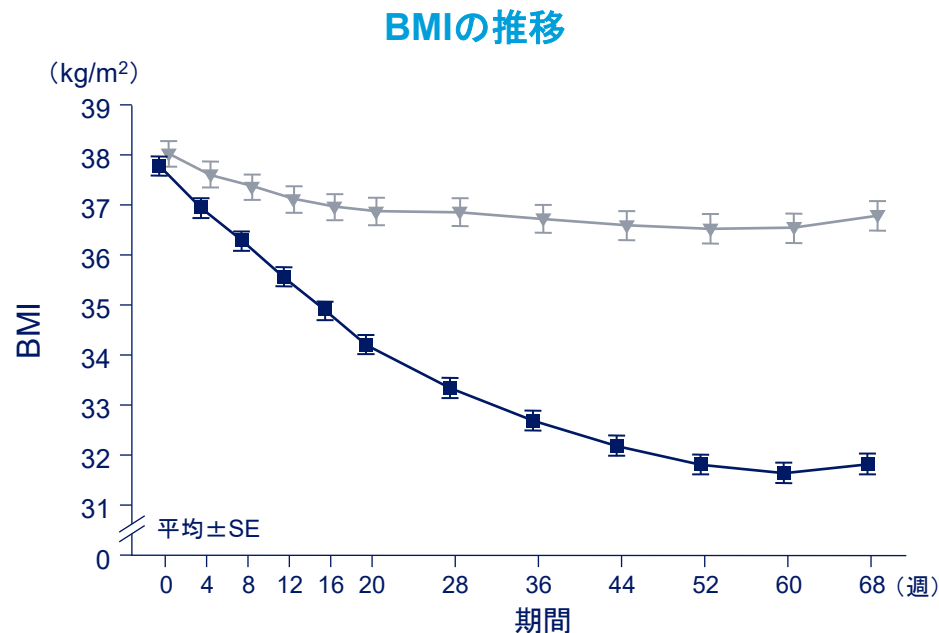
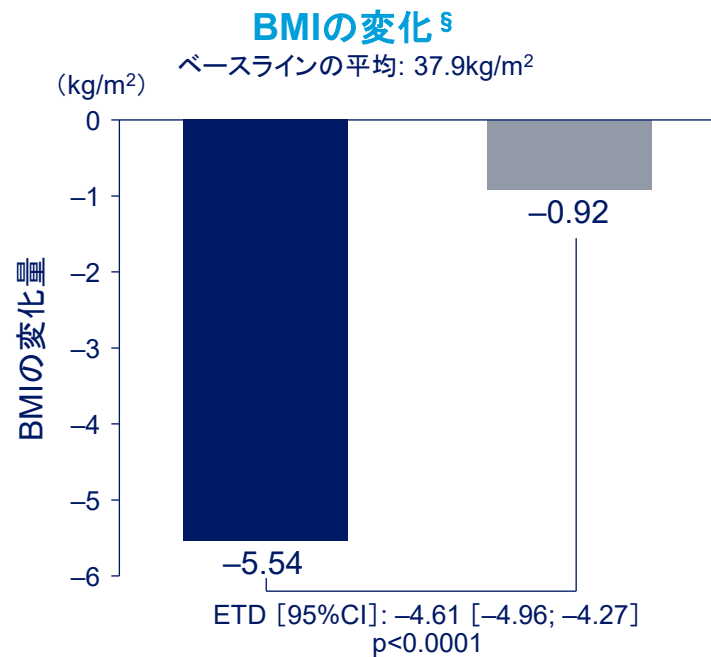
治療方針estimand CI:信頼区間 ETD:群間差の推定値 OR:オッズ比

体重の変化率は、投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。5%以上の体重減少を達成した患者の割合は、投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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

ベースラインから投与後68週までのBMIの変化



■ セマグルチド2.4mg群 (n=1,306) ■ プラセボ群 (n=655)

セマグルチド2.4mg群 (n=)	1,306	1,290	1,281	1,262	1,252	1,248	1,232	1,228	1,207	1,203	1,190	1,212
プラセボ群 (n=)	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577

■ セマグルチド2.4mg群 ▲ プラセボ群

治療方針estimand §: 補足的副次評価項目 CI: 信頼区間 ETD: 群間差の推定値
投与群を固定効果、ベースラインのBMIを共変量とする共分散分析モデルを用いて
解析した。

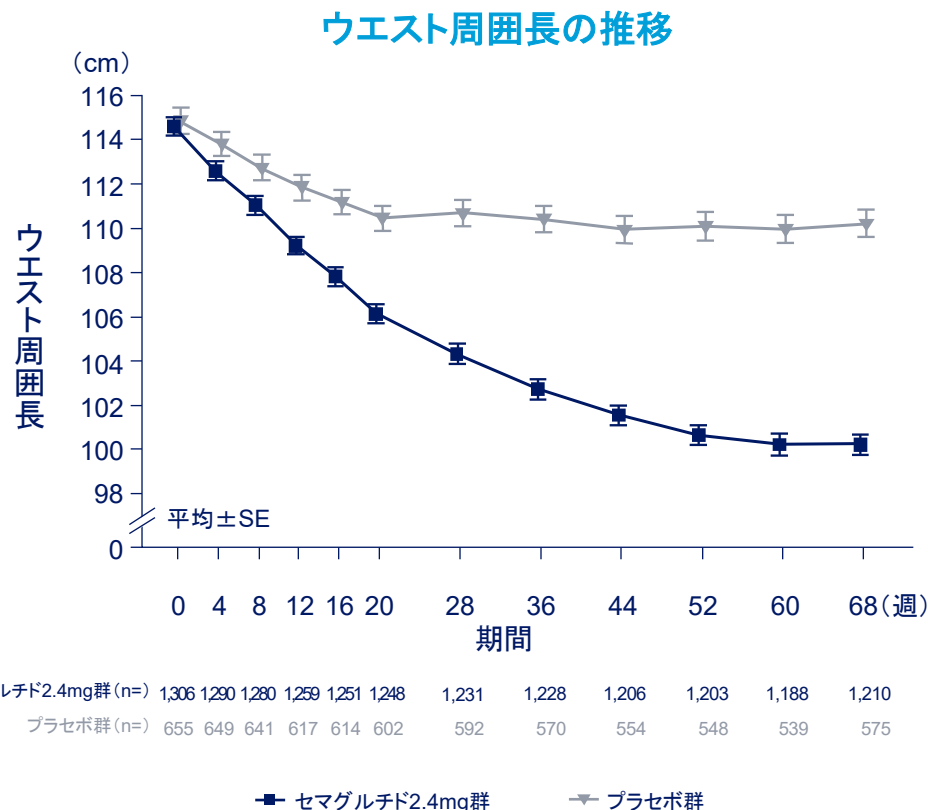
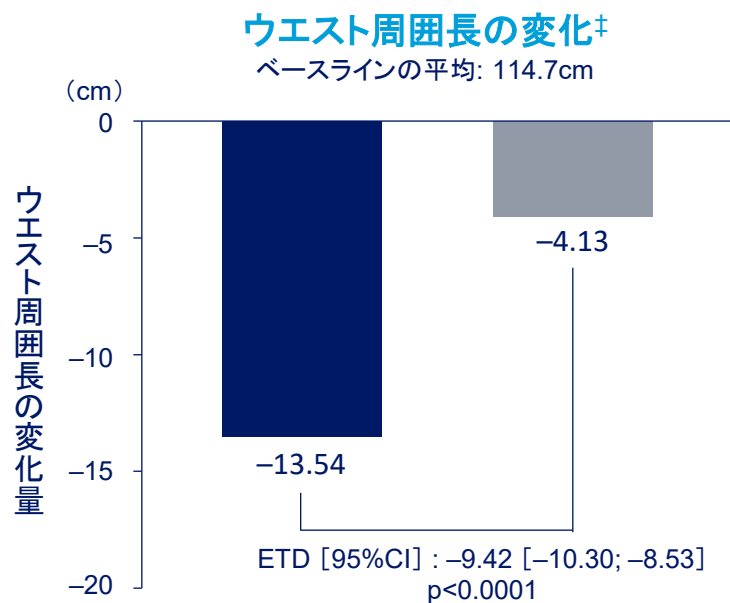
68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

in-trial観察期間の観測値

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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

ベースラインから投与後68週までのウエスト周囲長の変化

肋骨下縁と腸骨上縁の中点を通る腹囲を測定

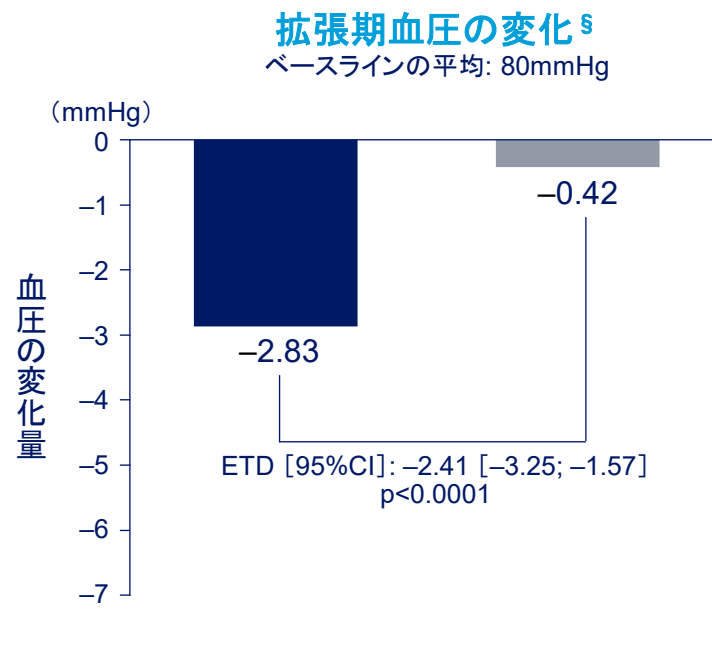
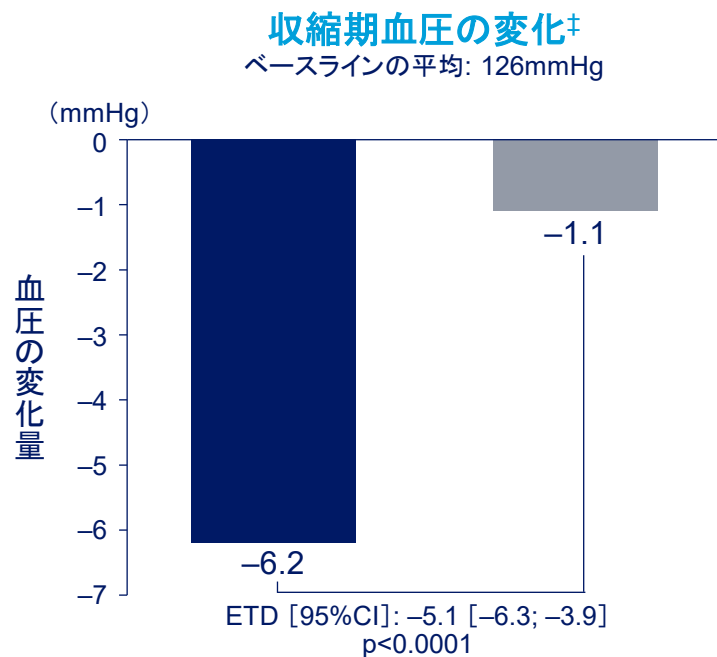


治療方針estimand ‡: 検証的副次評価項目 CI: 信頼区間 ETD: 群間差の推定値
投与群を固定効果、ベースラインのウエスト周囲長を共変量とする共分散分析
モデルを用いて解析した。
68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

in-trial観察期間の観測値

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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

参考情報: ベースラインから投与後68週までの血圧の変化



■ セマグルチド2.4mg群 (n=1,306) ■ プラセボ群 (n=655)

治療方針estimand ‡: 検証的副次評価項目 §: 補足的副次評価項目 CI: 信頼区間 ETD: 群間差の推定値
投与群を固定効果、ベースラインの血圧を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。
68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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

参考情報: 投与後68週における脂質プロファイルの変化

総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、遊離脂肪酸、トリグリセリド

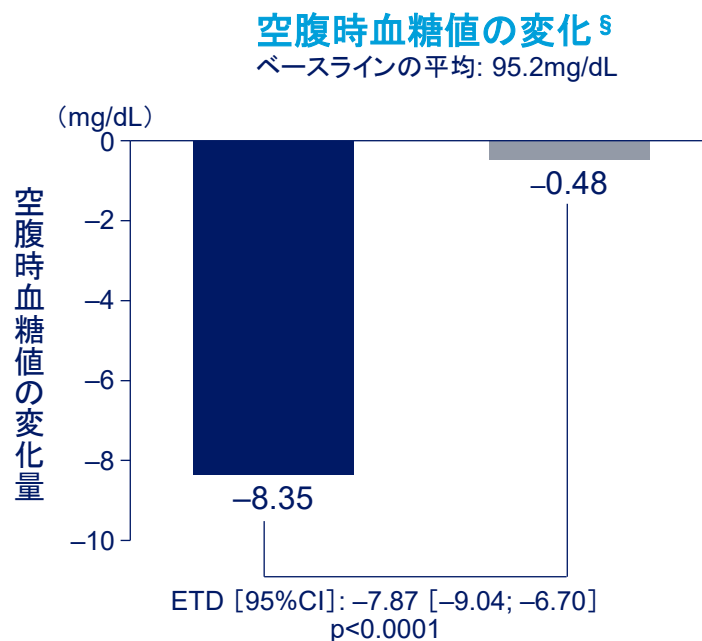
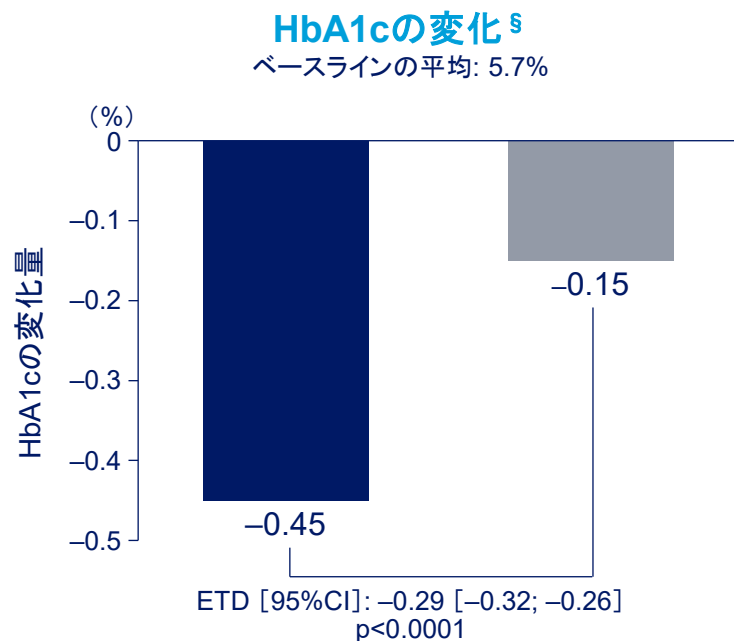
セマグルチド2.4mg群とプラセボ群とのETR[§]

		ETR [95%CI]		p値
総コレステロール	セマグルチド2.4mg群優位		プラセボ群優位 0.97 [0.95; 0.98]	p<0.0001
HDLコレステロール	プラセボ群優位		セマグルチド2.4mg群優位 1.04 [1.02; 1.05]	p<0.0001
LDLコレステロール	セマグルチド2.4mg群優位		プラセボ群優位 0.96 [0.94; 0.98]	p=0.0011
VLDLコレステロール	セマグルチド2.4mg群優位		プラセボ群優位 0.84 [0.81; 0.87]	p<0.0001
遊離脂肪酸	セマグルチド2.4mg群優位		プラセボ群優位 0.89 [0.83; 0.94]	p=0.0001
トリグリセリド	セマグルチド2.4mg群優位		プラセボ群優位 0.84 [0.81; 0.87]	p<0.0001

治療方針estimand §: 補足的副次評価項目 CI: 信頼区間 ETR: 群間比の推定値
投与群を固定効果、それぞれのベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。
68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

参考情報: ベースラインから投与後68週までのHbA1c、 空腹時血糖値の変化



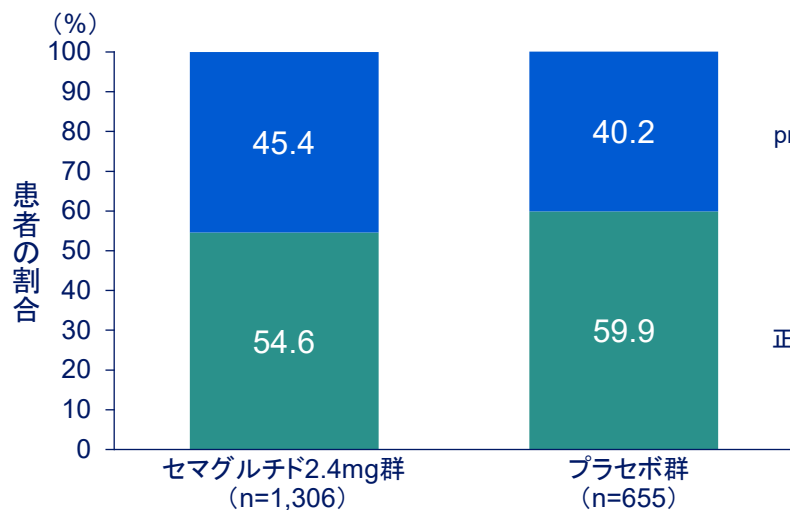
■ セマグルチド2.4mg群 (n=1,306) ■ プラセボ群 (n=655)

治療方針estimand §: 補足的副次評価項目 CI: 信頼区間 ETD: 群間差の推定値
投与群を固定効果、それぞれのベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。
68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

参考情報: 68週間の糖代謝に及ぼす影響

ベースラインの糖代謝の患者の割合¹⁾



pre-diabetes

正常血糖

pre-diabetesの定義¹⁾

以下のいずれかを満たすものをpre-diabetesという。

- ・空腹時血糖値 100~125mg/dL
- ・75g経口糖負荷試験2時間値 140~199mg/dL
- ・HbA1c 5.7~6.4%

1) 探索的評価項目

in-trial観察期間の観測値

得られているすべての関連情報に基づき、治験責任医師の判断で糖代謝の分類(正常血糖、pre-diabetes、2型糖尿病)を評価した。糖代謝の分類は米国糖尿病学会の定義に従う。

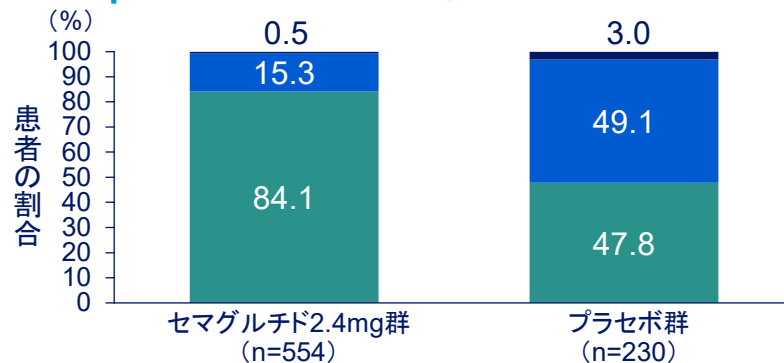
1) American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2022;45(Supplement_1):S17-S38

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。

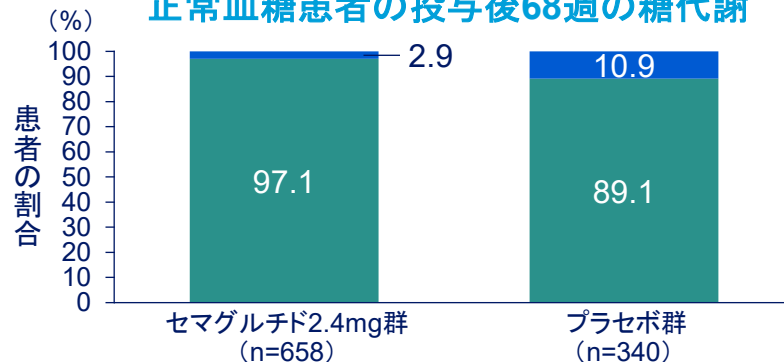
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症」ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

・BMIが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

pre-diabetes患者の投与後68週の糖代謝



正常血糖患者の投与後68週の糖代謝



安全性: 有害事象

全集団	セマグルチド 2.4mg群 (n=1,306)			プラセボ群 (n=655)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象	1,171	(89.7)	9,658	566	(86.4)	3,302
重篤な有害事象	128	(9.8)	164	42	(6.4)	53
有害事象を理由とした投与中止	92	(7.0)	123	20	(3.1)	23
胃腸障害	59	(4.5)	78	5	(0.8)	5
死亡※	1	(0.1)		1	(0.2)	
10%以上に発現した有害事象						
悪心	577	(44.2)	1,068	114	(17.4)	146
下痢	412	(31.5)	766	104	(15.9)	138
嘔吐	324	(24.8)	636	43	(6.6)	52
便秘	306	(23.4)	390	62	(9.5)	73
上咽頭炎	281	(21.5)	480	133	(20.3)	216
頭痛	198	(15.2)	387	80	(12.2)	104
消化不良	135	(10.3)	179	23	(3.5)	30
腹痛	130	(10.0)	175	36	(5.5)	41
上気道感染	114	(8.7)	158	80	(12.2)	116

安全性解析対象集団 on-treatment観察期間 ※ in-trial観察期間

MedDRA version 22.1

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

安全性: 副作用及び重篤な副作用

	セマグルチド2.4mg群 (n=1,306)			プラセボ群 (n=655)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
副作用※	926	(70.9)	4,848	295	(45.0)	885
胃腸障害	872	(66.8)	3,690	233	(35.6)	543
神経系障害	174	(13.3)	323	42	(6.4)	71
一般・全身障害及び 投与部位の状態	162	(12.4)	252	60	(9.2)	104
代謝及び栄養障害	145	(11.1)	177	30	(4.6)	36
感染症及び寄生虫症	68	(5.2)	90	23	(3.5)	31
皮膚及び皮下組織障害	62	(4.7)	77	16	(2.4)	19
臨床検査	42	(3.2)	46	13	(2.0)	14
精神障害	35	(2.7)	43	17	(2.6)	21
重篤な副作用	27	(2.1)	34	4	(0.6)	4

※ いずれかの投与群で発現率2%以上の副作用 (SOC)

安全性解析対象集団 on-treatment観察期間

MedDRA version 22.1

低血糖

- 低血糖に関する有害事象は、セマグルチド2.4mg群で8例(0.6%) 15件に、プラセボ群で5例(0.8%) 7件に認められた。
報告された低血糖の有害事象は症状にもとづき報告された。

安全性解析対象集団
低血糖: on-treatment観察期間

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

安全性: 重篤な有害事象-1

- セマグルチド2.4mg群で128例164件報告された。

セマグルチド2.4mg群 (n=1,306)													
胆石症	12件	非心臓性胸痛	2件	副鼻腔炎	1件	胆管結石	1件	交通事故	1件	浮動性めまい	1件	卵巣嚢胞	1件
胃腸炎	5件	肺塞栓症	2件	蜂巣炎	1件	筋骨格痛	1件	硬膜下血腫	1件	冠動脈狭窄	1件	急性ストレス反応	1件
虫垂炎	5件	虚血性視神経症	2件	慢性副鼻腔炎	1件	筋力低下	1件	処置による出血	1件	心房頻脈	1件	自殺念慮	1件
嘔吐	4件	複視	2件	扁桃炎	1件	肩回旋筋腱板症候群	1件	処置後出血	1件	動悸	1件	不安	1件
胆嚢炎	4件	貧血	2件	悪心	1件	椎間板突出	1件	足関節部骨折	1件	不安定狭心症	1件	異所性妊娠	1件
心房細動	4件	自然流産	2件	下腹部痛	1件	椎間板変性症	1件	半月板損傷	1件	胸痛	1件	汗腺炎	1件
腹痛	3件	E型肝炎	1件	下痢	1件	背部痛	1件	肋骨骨折	1件	血管ステント閉塞	1件	光線角化症	1件
急性胆嚢炎	3件	RSウイルス感染	1件	虚血性大腸炎	1件	肋間筋肉痛	1件	橈骨骨折	1件	発熱	1件	褥瘡性潰瘍	1件
変形性関節症	3件	アストルウイルス性胃腸炎	1件	痔瘻	1件	肋軟骨炎	1件	脛骨骨折	1件	鼻茸	1件	腎結石症	1件
回転性めまい	3件	サイトメガロウイルス感染	1件	十二指腸潰瘍	1件	子宮頸部癌第0期	1件	靱帯断裂	1件	扁桃肥大	1件	尿路結石	1件
腎盂腎炎	2件	ブドウ球菌感染	1件	小腸炎	1件	消化管間質性腫瘍	1件	失語症	1件	メニエール病	1件	痛風	1件
急性膵炎	2件	医療機器関連感染	1件	食道アカラシア	1件	浸潤性乳管癌	1件	神経圧迫	1件	胃バイパス	1件	低カリウム血症	1件
大腸炎	2件	急性副鼻腔炎	1件	大腸穿孔	1件	前立腺癌	1件	中枢神経系に起因する回転性めまい	1件	胆嚢切除	1件	リパーゼ増加	1件
裂孔ヘルニア	2件	細菌性大腸炎	1件	腸の軸捻転	1件	乳頭様甲状腺癌	1件	頭痛	1件	椎間板手術	1件		
乳管内増殖性病変	2件	穿孔性虫垂炎	1件	腹部ヘルニア	1件	平滑筋腫	1件	特発性頭蓋内圧亢進症	1件	脾臓出血	1件		
大腿骨骨折	2件	大腸感染	1件	便秘	1件	卵巣腺腫	1件	脳梗塞	1件	機能不全性子宮出血	1件		
急性心筋梗塞	2件	皮下組織膿瘍	1件	高トランスアミナーゼ血症	1件	胸椎骨折	1件	脳神経障害	1件	子宮出血	1件		

安全性解析対象集団 on-treatment観察期間

MedDRA version 22.1

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

安全性: 重篤な有害事象-2

- プラセボ群で42例53件報告された。

プラセボ群 (n=655)													
肺炎	2件	トキソプラズマ症	1件	敗血症性ショック	1件	ヘアリー細胞 白血病	1件	心因性発作	1件	急性呼吸不全	1件	勃起不全	1件
変形性関節症	2件	ブドウ球菌性 敗血症	1件	胆石症	1件	神経膠芽細胞腫	1件	腓骨神経麻痺	1件	胸膜炎	1件	自殺企図	1件
心筋梗塞	2件	感染性関節炎	1件	椎間板突出	1件	足関節部骨折	1件	急性心筋梗塞	1件	胃バイパス	1件	体重増加	1件
肺塞栓症	2件	気道感染	1件	背部痛	1件	半月板損傷	1件	心房細動	1件	胆嚢切除	1件	血腫	1件
喘息	2件	好中球減少性 敗血症	1件	関節障害	1件	銃創	1件	狭心症	1件	股関節手術	1件	深部静脈血栓症	1件
虫垂炎	1件	蓄膿	1件	筋骨格系胸痛	1件	神経圧迫	1件	心筋炎	1件	人工骨挿入	1件	過敏症	1件
ウイルス性髄膜炎	1件	尿路感染	1件	乳管内増殖性病変	1件	虚血性脳卒中	1件	心筋症	1件	腹壁形成	1件		

安全性解析対象集団 on-treatment観察期間

MedDRA version 22.1

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

安全性: 投与中止に至った有害事象・死亡

- 投与中止に至った有害事象
セマグルチド2.4mg群で92例123件、プラセボ群で20例23件認められた。

セマグルチド2.4mg群 (n=1,306)													
悪心	22件	胃排出不全	2件	虚血性大腸炎	1件	悪夢	1件	腎盂腎炎	1件	筋攣縮	1件	肝酵素上昇	1件
嘔吐	15件	腹痛	2件	十二指腸潰瘍	1件	易刺激性	1件	頭痛	1件	椎間板突出	1件	胃バイパス	1件
下痢	9件	腹部膨満	2件	食道アカラシア	1件	感情障害	1件	片頭痛	1件	交通事故	1件	本態性高血圧症	1件
上腹部痛	6件	脱毛症	2件	大腸炎	1件	不安	1件	味覚不全	1件	注射に伴う反応	1件	回転性めまい	1件
便秘	4件	胃腸炎	2件	大腸穿孔	1件	抑うつ気分	1件	嗜眠	1件	脛骨骨折	1件	慢性腎臓病	1件
消化不良	3件	無力症	2件	腹部不快感	1件	発疹	1件	疲労	1件	靱帯断裂	1件		
食欲減退	3件	胆石症	2件	裂孔ヘルニア	1件	皮膚灼熱感	1件	虚血性視神経症	1件	子宮平滑筋腫	1件		
おくび	2件	胃食道逆流性疾患	1件	うつ病	1件	褥瘡性潰瘍	1件	視力障害	1件	前立腺癌	1件		
胃炎	2件	急性膵炎	1件	パニック発作	1件	アストルウイルス性胃腸炎	1件	筋力低下	1件	リパーゼ増加	1件		
プラセボ群 (n=655)													
悪心	1件	直腸出血	1件	自殺念慮	1件	尿路感染	1件	硝子体剥離	1件	尿路新生物	1件	リンパ節症	1件
上腹部痛	1件	うつ病	1件	発疹	1件	虚血性脳卒中	1件	挫傷	1件	葉状腫瘍	1件	肺塞栓症	1件
大腸炎	1件	抑うつ気分	1件	蕁麻疹	1件	門脈血栓症	1件	銃創	1件	胃バイパス	1件	心筋症	1件
腹部不快感	1件	激越	1件	MedDRA version 22.1									

MedDRA version 22.1

- 死亡
セマグルチド2.4mg群で1例(死亡)、プラセボ群で1例(神経膠芽細胞腫/敗血症/誤嚥性肺炎)に認められたが、どちらも治験薬との因果関係は否定された。

安全性解析対象集団 投与中止に至った有害事象: on-treatment観察期間 死亡: in-trial観察期間

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが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」

STEP 1(国際共同試験)のまとめ

- 2型糖尿病を有さない過体重※又は肥満者を対象に、食事療法・運動療法に対する補助療法としての、セマグルチド2.4mg週1回皮下投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討しました。
- 投与後68週までの体重変化率は、セマグルチド2.4mg群で-14.9%、プラセボ群の-2.4%と比べて有意に体重が低下^{*1}し、5%以上の体重減少を達成した患者割合はセマグルチド2.4mg群で86.4%と、プラセボ群の31.5%と比べて有意な差^{*2}が認められ、セマグルチド2.4mgのプラセボに対する優越性が検証されました。
- 有害事象の頻度は、セマグルチド2.4mg群で89.7%、プラセボ群で86.4%報告され、他のGLP-1受容体作動薬と同様に、胃腸障害の副作用が多く報告されました。

* 1: $p < 0.0001$ 、投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

* 2: $p < 0.0001$ 、投与群を固定効果、ベースラインの体重を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。68週時の利用可能な観測値を解析に含めた(多重補完法にて補完)。

※日本肥満学会の基準では肥満に該当する

本試験の対象には、承認された効能又は効果に合致しない患者が一部含まれます。
ウコービ®の添付文書「4. 効能又は効果 肥満症 ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。
・BMIが 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」