



# 心血管疾患の既往があり、 2 型糖尿病の既往がない過体重または 肥満者におけるセマグルチド 2.4 mg 投与による 体重減少以外の心血管ベネフィット

小川佳宏<sup>1)</sup>／小林欣夫<sup>2)</sup>

## The Potential CV Benefits of Semaglutide 2.4 mg Beyond Weight Loss in People with CVD and Overweight or Obesity, without T2D

1) Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

2) Department of Cardiovascular Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

### ● 要旨

**背景：**The Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity (SELECT) 試験では、心血管疾患の既往があり、糖尿病の既往のない過体重\*または肥満者（以降、肥満者とする）において、セマグルチドが主要心血管イベント（MACE）のリスクを低下させることが示された。現在、セマグルチドの心血管およびその他のベネフィットを検討するため、SELECT 試験の事前に規定された複数の解析が実施されている。

**方法：**SELECT 試験において、セマグルチドの心血管およびその他のベネフィットを検討した事前規定の二次解析および探索的解析の報告を精査し、体重減少以外のセマグルチドのベネフィットについて検討した。

**結果：**心血管疾患の既往があり、糖尿病の既往のない肥満者において、セマグルチドは体重減少以外に心血管ベネフィットをもたらした。セマグルチドの有益な効果は、さまざまな心血管アウトカムおよびサブグループで一貫しており、多岐にわたった。これらの効果は体重減少の程度に依存せず、ベースライン時の年齢、性別、BMI、血糖状態（正常血糖または前糖尿病）および心不全サブタイプにかかわらず認められた。プラセボ群と比較して、セマグルチド群は腎アウトカムの改善、正常血糖への改善促進、糖尿病への進行抑制および臨床的に有意な体重減少と関連していた。さらに重要な点として、セマグルチド群ではプラセボ群と比べて、あらゆる原因による死亡率が低下し、感染症による死亡の減少により非心血管死亡率が大幅に低下したことが挙げられる。

**結論：**セマグルチドは体重減少だけでなく、心血管ベネフィットももたらすため、糖尿病の既往のない肥満者において、セマグルチドの治療で十分な体重減少が認められない場合にも有益である可能性が示された。また、セマグルチドはリスク集団における MACE 発現率を低下させる治療選択肢となり得る。

\*本試験に参加した BMI 27 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者を指す。世界保健機関（WHO）の基準では BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満を過体重と定義する。日本肥満学会の基準では肥満に該当する。

**Keywords:** Cardiovascular disease, overweight, obesity, type 2 diabetes, T2D, semaglutide, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP1-RA

1) 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 2) 千葉大学大学院医学研究院循環器内科学

**Corresponding author:** Prof. Yoshio Kobayashi

Address: Department of Cardiovascular Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan.

Phone: +81-43-226-2097 Email: yoshio.kobayashi@wonder.ocn.ne.jp

## は じ め に

肥満および過体重は世界的に蔓延しており、他のリスク因子を調整した後でも、心血管イベントのリスク上昇とは独立して関連している<sup>1)~5)</sup>。心血管疾患は、死亡率が高く、医療負担が大きいことから特に懸念される<sup>4) 6)</sup>。2021年に報告された世界の高BMIに関連する死亡者370万人のうち、半数以上(195万人)はBMI上昇に起因する心血管死であり、肥満の減少は公衆衛生における世界的な優先課題であることを示している<sup>4) 6)</sup>。

体重減少を促進するため、主に食事療法と生活習慣の改善を中心とした複数の介入法が開発されてきたが、近年、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬が実臨床に導入され、薬物治療の選択肢が増えた。GLP-1 受容体作動薬は、2型糖尿病および肥満症を適応症として承認されており<sup>7)</sup>、本クラスの薬剤は心血管リスクの高い2型糖尿病患者の主要心血管イベント (MACE) リスクを低下させることが示されている<sup>8)</sup>。強力な長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドは<sup>9)</sup>、米国および欧州で成人2型糖尿病患者における血糖コントロール改善を目的とした、週1回皮下投与の注射剤 (0.5 mg/1.0 mg) として最初に承認され、その後、過体重および肥満者における体重減少/体重減少維持を目的とした高用量 (2.4 mg) が承認された<sup>10)~13)</sup>。血糖コントロールおよび体重減少/体重減少維持に加え、非劣性試験の the Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN) 6 試験において<sup>14)</sup>、週1回皮下投与のセマグルチド (0.5 mg または 1.0 mg) は、プラセボと比較して心血管リスクの高い2型糖尿病患者の MACE リスクを 26% 減少させる (ハザード比 (HR) [95% 信頼区間 (CI)] : 0.74 [0.58, 0.95], 非劣性  $p < 0.001$ ) という心保護効果も示された。米国では本試験結果に基づき、セマグルチドの2型糖尿病患者における MACE リスク低減の適応が承認された<sup>13)</sup>。さらに直近では、the Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial (SOUL) 試験において、1日1回経口投与のセマグルチドがアテローム性動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) または慢性腎臓病 (CKD)、あるいはその両方を併発している2型糖尿病患者における

MACE リスクを、プラセボと比較して有意に低下させ (HR [95% CI] : 0.86 [0.77, 0.96],  $p = 0.006$ )、心血管ベネフィットを示した<sup>15)</sup>。一方、糖尿病の既往がない過体重\*または肥満者 (以降、肥満者とす) に関連する心血管リスクに対してセマグルチドがリスク低下効果を有するかどうかは、肥満症治療薬において最大規模となる心血管アウトカム試験である SELECT 試験で検討された<sup>16)</sup>。

\*本試験に参加した BMI 27 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者を指す。世界保健機関 (WHO) の基準では、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満を過体重 (overweight) と定義する。日本肥満学会の基準では肥満に該当する。

SELECT 試験は、多施設共同、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、イベントドリブン型の優越性試験である。心血管疾患の既往があり、2型糖尿病の既往のない肥満者 17,604 例 (45 歳以上、かつ BMI 27 kg/m<sup>2</sup> 以上) を対象に、週1回皮下投与のセマグルチド 2.4 mg が複合 MACE (心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中) に及ぼす影響を、プラセボと比較検討した (図 S1)<sup>16)~18)</sup>。SELECT 試験の患者は、人種では白人が 84.0% と最も多く、性別は男性が 72.3% であった。また、アジア人は 8.2% であった (セマグルチド群 720 例 [8.2%], プラセボ群 727 例 [8.3%])。患者全体の年齢 (平均 ± SD) は 61.6 ± 8.9 歳で、BMI (平均 ± SD) は 33.3 ± 5.0 kg/m<sup>2</sup> であった。

主要心血管エンドポイントである MACE は、セマグルチド群で 569 例 (6.5%) に、プラセボ群で 701 例 (8.0%) に発現した。セマグルチド群はプラセボ群と比較して MACE リスクを 20% 低下させ (HR [95% CI] : 0.80 [0.72, 0.90],  $p < 0.001$ )、セマグルチドのプラセボに対する優越性が示された (平均追跡期間 39.8 カ月)。セマグルチドの効果は治療早期から認められた (図 1)。投与 104 週時の体重の平均変化率 (SE) は、セマグルチド群 -9.39% (0.09)、プラセボ群 -0.88% (0.08) であった (治療群間差 [95% CI] : -8.51% [-8.75, -8.27])。セマグルチド群はプラセボ群と比較して、検証的副次評価項目である心血管死までの時間を減少させたが (HR [95% CI] : 0.85 [0.71, 1.01]), 統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.07$ )。その結果、その他の検証的副次評価項目である心不全複合エンドポイント (心血管死、心不全による入

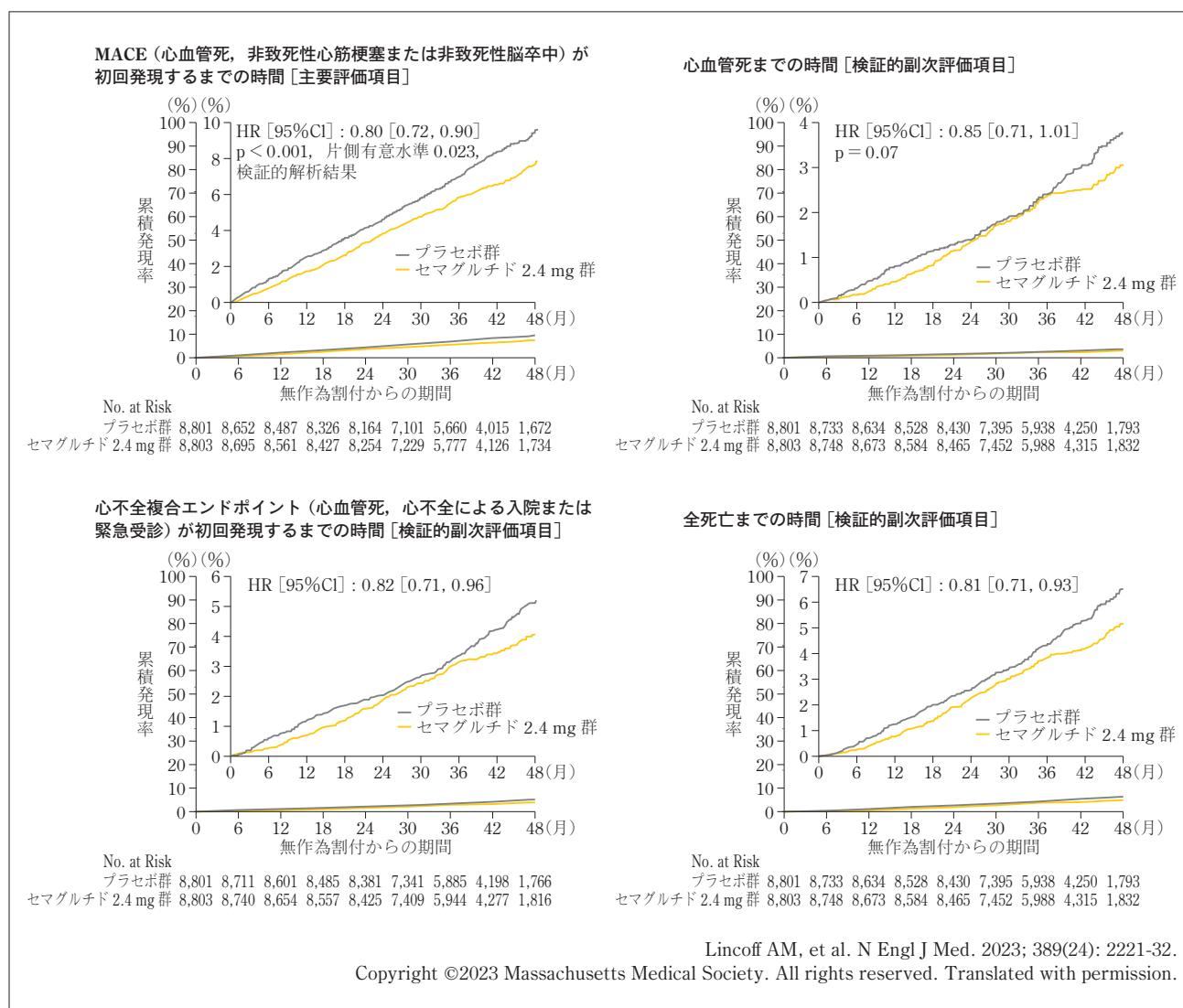


図1 MACE およびその構成要素が初回発現するまでの時間

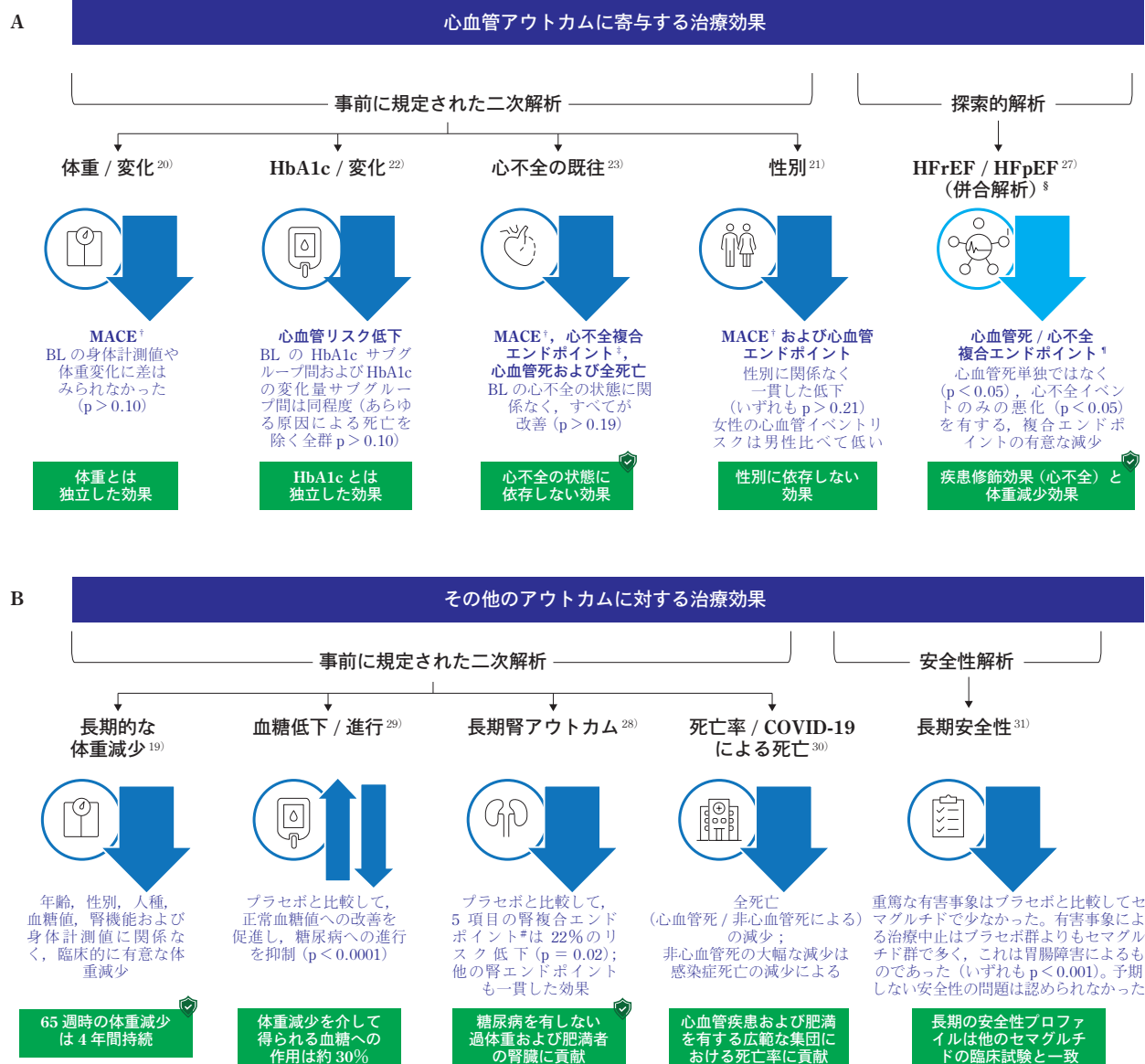
院または緊急受診) が初回発現するまでの時間 (HR [95% CI] : 0.82 [0.71, 0.96]) と, あらゆる原因による死亡までの時間 (HR [95% CI] : 0.81 [0.71, 0.93]) については, 優越性の検証は実施されなかった<sup>17)</sup>。また, セマグルチド群はプラセボ群と比較して, 体重, ウエスト周囲長, 血圧, 脂質プロファイル, 高感度 C 反応性蛋白 (CRP) などの修正可能なリスク因子も改善した。

SUSTAIN-6 試験<sup>14)</sup> で得られた知見をあわせると, SELECT 試験におけるセマグルチドの心代謝リスクに対する一貫した保護効果は, 体重減少だけではなく, 他の修正可能なリスク因子に関連するメカニズムを介している可能性がある。SELECT 試験で, セマグルチド群とプラセボ群の MACE 累積発現率曲線が早期に分離したことから, 体重減少以

外に, 治療による早期の生理学的変化が心血管ベネフィットに部分的に寄与したことが示唆される<sup>17)</sup>。

そこで, セマグルチドの体重減少以外の心血管ベネフィットを検討し, 患者サブグループ間およびその他のアウトカムに対する全般的なベネフィットを明らかにするために, SELECT 試験対象集団において事前に規定された複数の解析が実施された (表 S1, 図 2)。

本総説の目的は, SELECT 試験の事前規定された二次解析および探索的解析の発表された結果を総括し, SELECT 試験の対象集団における患者サブグループ全体を通じて, セマグルチドの心血管およびその他のベネフィットを検討し, 体重減少以外のセマグルチドの治療ベネフィットを探索することである。



**A** : 心血管アウトカムに寄与する治療効果, **B** : その他のアウトカムに対する治療効果

緑色のシールドアイコンは、特に治療選択肢が限られている高リスク集団において、心血管リスクの低下と他のアウトカム改善に有用であるとしてセマグルチド 2.4 mg が強調された箇所を示す。各解析項目の右肩に付した数字は、対応する文献番号を示す。

<sup>†</sup>MACEは、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死が含まれる。

<sup>‡</sup>心不全複合エンドポイントは、心血管死、心不全による入院または緊急受診が含まれる。

<sup>§</sup>SELECT, FLOW, STEP-HFrEF および STEP-HFrEF DM の無作為化比較試験の併合解析

<sup>†</sup>複合エンドポイントは、心血管イベントまたは最初の心不全増悪イベント（心不全による入院または緊急受診）までの時間、最初の心不全増悪イベントまでの時間、および心血管死までの時間が含まれる。

<sup>‡</sup>腎複合エンドポイントは、腎関連死、慢性腎代替療法の開始、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の持続、BLと比較してeGFRの50%以上の持続的な低下、持続的な顕性アルブミン尿の発現が含まれる。

BL: ベースライン, eGFR: 推定糸球体濾過量, HFpEF: 駆出率が保持された心不全, MACE: 主要心血管イベント, STEP: 肥満者におけるセマグルチドの治療効果, SELECT: 過体重または肥満者におけるセマグルチドの心血管アウトカムに対する効果

**図2** セマグルチド 2.4 mg の心血管アウトカムをプラセボと比較検討した SELECT 試験の  
事前の規定された二次解析および探索的解析

## SELECT 試験の二次解析： 長期的な体重減少および ベースライン特性別の体重減少

事前に規定された本解析では、4年間にわたるセマグルチドの体重および身体計測的アウトカムへの影響を、ベースラインの人口統計学的特性および臨床的特性別に検討した<sup>19)</sup>。セマグルチド群では65週間にわたり体重減少が認められ、試験期間中において最長4年間持続した。投与208週時において、セマグルチド群はプラセボ群と比較して体重(−10.2% vs −1.5%)、ウエスト周囲長(−7.7 cm vs −1.3 cm)、ウエスト・身長比(−6.9% vs −1.0%)を有意に改善した(すべて  $p < 0.0001$ )。投与104週時にBMIカテゴリーが改善した患者は、セマグルチド群52.4%、プラセボ群15.7%であり、セマグルチド群の体重減少がプラセボ群よりも大きいことを反映している。投与104週時に健康BMIとされるBMI 25 kg/m<sup>2</sup>未満を達成した患者は、セマグルチド群12.0%、プラセボ群1.2%であった。

セマグルチド群はプラセボ群と比較して、投与104週時にすべてのサブグループ(年齢、性別、人種、血糖値、腎機能および身体計測カテゴリー)で臨床的に有意な体重減少が認められたが、いくつかのサブグループ間で治療効果に若干の不均一性が認められた。例えば、女性では男性よりも、体重の平均変化率に関する群間差の推定値[95% CI]が大きかった(−11.1% [−11.56, −10.66] vs −7.5% [−7.78, −7.23],  $p < 0.0001$ )。また、セマグルチド群の体重減少効果は、他の地域および人種の集団と比べ、アジア地域およびアジア人種の集団でわずかに低く、セマグルチド群とプラセボ群との群間差の推定値[95% CI]は、アジア人種で−7.27% [−8.09, −6.46] ( $p = 0.0147$ )、アジア地域で−7.30% [−7.97, −6.62] ( $p = 0.0016$ )であった<sup>19)</sup>。

これらの知見は、セマグルチドがプラセボと比較してすべてのサブグループ(年齢、性別、人種、血糖値、腎機能および身体計測カテゴリー)において臨床的に意味のある体重減少をもたらす、その効果が4年間にわたり持続することを示した。

## SELECT 試験の二次解析および探索的解析： 心血管アウトカム

### 1) ベースラインの肥満指標および体重変化が セマグルチドの心血管ベネフィットに 及ぼす影響

セマグルチド群は、SELECT試験対象集団においてプラセボ群と比較してMACEリスクを有意に低下させ、ベースラインの体重およびウエスト周囲長のすべてのカテゴリーにおいて一貫したベネフィットを示した<sup>20)</sup>。投与20週時に5%以上の体重減少を達成した患者は、セマグルチド群では61%であったのに対し、プラセボ群では10%であった。投与20週時に体重減少を認めた患者において、セマグルチド群はプラセボ群と比較してMACE発現率は低かった。また、セマグルチド投与患者に限ると、体重減少率の程度(5%以上または5%未満)によるMACE発現率は同程度であり、それぞれ2.0 [95% CI: 1.8, 2.2], 2.0 [95% CI: 1.7, 2.3]であった。セマグルチド群では、体重減少カテゴリーでMACE発現率はプラセボ群と同程度であったが、プラセボ群で5%以上の体重減少を達成した患者は、5%未満の体重減少または体重が増加した患者よりも、MACE発現率が高かった(それぞれ3.1 [95% CI: 2.4, 3.8], 2.3 [95% CI: 2.0, 2.6], 2.5 [95% CI: 2.2, 2.8])。本解析により、セマグルチドがMACEに及ぼす影響はベースラインの肥満指標や、治療による体重減少の程度によらず一貫して認められることが示された。これは、セマグルチドの心血管ベネフィットは、肥満者のうち体重減少した患者のみに限定されない可能性を示している。さらにこれらの知見は、セマグルチドによる心血管アウトカムの改善には、肥満度の低下以外に別のメカニズムが関与している可能性と整合する<sup>20)</sup>。

### 2) セマグルチドの心血管ベネフィットの性差

GLP-1受容体作動薬は、性別や糖尿病の状態によって体重に対する効果に差があることが示されており、本解析はSELECT試験において、性別がベースライン特性、心血管リスクおよびセマグルチドに対する反応に影響を及ぼすかどうかを明らかにするために実施された。SELECT試験で治療に無作為割付された17,604例のうち、4,872例(27.7%)

が女性であった<sup>21)</sup>。ベースライン特性について男性と比較すると、女性は年齢が高く(62.0歳 vs 61.0歳)、黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合が高かった(7.4% vs 2.4%)。また、女性は男性よりも、BMI (33.5 kg/m<sup>2</sup> vs 31.7 kg/m<sup>2</sup>)、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール(2.3 mmol/L vs 1.9 mmol/L)、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール(1.3 mmol/L vs 1.1 mmol/L)、高感度CRP(2.6 mg/L vs 1.6 mg/L)、および尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)(8.3 mg/g vs 7.0 mg/g)が高かった。血圧、推算糸球体濾過量(eGFR)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)および前糖尿病(prediabetes)の割合は男女間で同様であった。ベースライン時の心血管疾患の既往は男女間で異なり、心筋梗塞既往率(52.3% vs 75.0%)や冠動脈血行再建術施行率(47.3% vs 75.0%)は女性が男性と比べて低かったが、脳卒中既往率(31.7% vs 13.0%)や末梢動脈疾患既往率(7.5% vs 3.4%)は女性が男性よりも高かった。

男女いずれの群においても、セマグルチド群ではプラセボ群と比べ主要評価項目であるMACEリスクの一貫した低下がみられた(HR [95% CI]: 女性 0.84 [0.66, 1.07], 男性 0.79 [0.70, 0.90], 交互作用 p 値 = 0.63)。これらのベネフィットは、年齢、BMI、高感度CRP、eGFR、HbA1c および心筋梗塞の既往歴にかかわらず、男女ともに他の心血管アウトカムやリスク因子(体重、糖代謝、腎機能)においても一貫して認められた。ただし、プラセボ群の心血管イベント発現率は男性で高かったため、セマグルチドによる絶対リスク減少は男性の方がより大きいこと、また、SELECT試験では女性の割合が少なかったことに留意を要する<sup>21)</sup>。

本事前規定解析の結果から、セマグルチドの心血管、代謝、腎臓のエンドポイントに対する有効性は、主要なベースライン特性にかかわらず、性別で一貫していることが示され、2型糖尿病の既往がない幅広い肥満者に対する、セマグルチドの心血管イベント軽減効果が支持された。

### 3) セマグルチドの心血管ベネフィットに対するHbA1c 値の影響

SELECT試験では対象患者の3分の2がベースライン時に前糖尿病であり、セマグルチドによる心血管リスク低下が、ベースライン時の血糖状態また

はHbA1cの改善によって影響を受ける可能性は不明であった。これを検討するために、ベースライン時の血糖の状態(HbA1c < 5.7%, ≥ 5.7%—< 6.0%, ≥ 6.0%—< 6.5%), HbA1c 変化量のカテゴリー(HbA1c > 0.3%ポイントの改善, ≤ 0.3%ポイントの変化[変化なし], > 0.3%ポイントの悪化)ごとに心血管アウトカムデータを解析した<sup>22)</sup>。

セマグルチド群では、プラセボ群と比べMACEリスクの低下が認められ、ベースライン時のHbA1c サブグループ間でその効果の差は認められなかった(HR [95% CI]: HbA1c 値が低いサブグループから高いサブグループの順に 0.82 [0.68, 1.00], 0.77 [0.64, 0.93], 0.81 [0.67, 0.98])。いずれのHbA1c サブグループでも、あらゆる原因による死亡を除く、その他のすべての心血管アウトカムに関して、セマグルチド群のリスク低下は一貫して認められた。あらゆる原因による死亡に関しては、セマグルチドの効果は主にHbA1c 値が最も高いサブグループで認められた。心血管イベントの相対的な減少は、いずれのHbA1c サブグループでも一貫して認められた<sup>22)</sup>。

また、セマグルチド群では54%の患者でHbA1c ≥ 0.3%ポイントの改善が認められた。一方、プラセボ群では86%の患者でHbA1c 値の有意な変化が認められなかった。HbA1c 変化量のサブグループ間で、セマグルチド群の心血管アウトカムに対する効果に有意な交互作用は認められなかった。In-trial解析において、MACEが投与後20週以降に発現するまでの時間のHR [95% CI] は、HbA1c > 0.3%ポイントの改善群で0.83 [0.62, 1.11], HbA1c ≤ 0.3%ポイントの変化(変化なし)群で0.84 [0.72, 0.97], HbA1c > 0.3%ポイントの悪化群で0.55 [0.23, 1.27]であった<sup>22)</sup>。

本解析の結果から、セマグルチドの心血管ベネフィットは、ベースライン時のHbA1c 値やHbA1c 変化量に依存しないことが示され、正常血糖の患者においてもセマグルチドが潜在的な心血管ベネフィットをもたらす可能性が示唆された。

### 4) 心不全患者におけるセマグルチドの心血管系への影響

左室駆出率が低下した心不全(HFrEF)と左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)は、類似した臨床症候を呈するが、病因や治療反応は異なる。

SELECT 試験では、4,286 例 (24.3%) が登録時に治験責任医師により定義された心不全の既往を有し、そのうち 2,273 例 (53.0%) が HFpEF, 1,347 例 (31.4%) が HFrEF, 666 例 (15.5%) が分類不能の心不全であった<sup>23)</sup>。事前規定された本解析において、心不全の既往がある患者では、セマグルチド群はプラセボ群と比較して、すべての心血管アウトカムを改善することを示した (HR [95% CI] : MACE が初回発現するまでの時間 0.72 [0.60, 0.87], 心不全複合エンドポイントが初回発現するまでの時間 0.79 [0.64, 0.98], 心血管死までの時間 0.76 [0.59, 0.97], あらゆる原因による死亡までの時間 0.81 [0.66, 1.00], すべての交互作用  $p$  値  $> 0.19$ )。セマグルチド群では、治療開始後早期に心血管アウトカムの改善がみられ、試験期間 (平均追跡期間 39.8 カ月) を通して改善が持続した。ベースライン時に心不全の既往がある患者において、セマグルチド群はプラセボ群と比べ、HFrEF 患者 (HR [95% CI] : MACE が初回発現するまでの時間 0.65 [0.49, 0.87], 心不全複合エンドポイントが初回発現するまでの時間 0.79 [0.58, 1.08]) および HFpEF 患者 (MACE が初回発現するまでの時間 0.69 [0.51, 0.91], 心不全複合エンドポイントが初回発現するまでの時間 0.75 [0.52, 1.07]) のいずれにおいても心血管アウトカムを改善した。セマグルチドによるこれらの心血管ベネフィットは、ベースライン時の年齢、性別、BMI、血糖の状態 ( $\text{HbA1c} < 5.7\%$  [正常血糖] または  $\geq 5.7\% - < 6.0\%$  [前糖尿病]) または New York Heart Association (NYHA) 分類に関係なく認められた<sup>23)</sup>。

これらの知見から、過体重または肥満、および心不全の既往があり、心血管疾患を有する患者では、事前に詳細な心血管リスクの層別化を行わなくても、セマグルチドによるベネフィットを得られる可能性が示された。これは幅広い集団の MACE リスク軽減に対するセマグルチド治療をさらに裏付けるものである。

#### 5) HFpEF 患者におけるセマグルチドの心血管系ベネフィット

SELECT 試験 (セマグルチド 2.4 mg 投与)<sup>17)</sup>, FLOW 試験 (セマグルチド 1.0 mg 投与)<sup>24)</sup>, および STEP-HFpEF プログラム (セマグルチド 2.4 mg 投与)<sup>25)26)</sup> に参加した患者のうち、HFpEF の既往が

ある患者 3,743 例 (セマグルチド群 1,914 例, プラセボ群 1,829 例) を対象とした探索的併合解析により、週 1 回皮下投与のセマグルチドが心血管アウトカム (心不全複合エンドポイント [心血管死または心不全の悪化], 心不全の悪化, 心血管死) に及ぼす影響を検討した<sup>27)</sup>。

HFpEF 患者において、セマグルチド群はプラセボ群と比較して、心不全複合エンドポイント (心血管死または心不全の悪化) のリスクを 31% (HR [95% CI] : 0.69 [0.53, 0.89],  $p = 0.0045$ ), 心不全の悪化リスクを 41% (0.59 [0.41, 0.82],  $p = 0.0019$ ) と有意に低下させたが、心血管死単独のリスクの有意な低下は認められなかった (0.82 [0.57, 1.16],  $p = 0.25$ )。セマグルチドのベネフィットは、軽度で駆出率が低下した患者および駆出率が保持された患者、ナトリウム・グルコース共輸送担体 2 (SGLT2) 阻害薬投与またはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬投与患者など、多様なサブグループにわたり一貫して認められた。セマグルチド群における心血管死または心不全の悪化のリスク低下は、特に肥満度が高い患者で顕著にみられた ( $\text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$ , HR [95% CI] : 0.96 [0.67, 1.38],  $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , HR [95% CI] : 0.49 [0.33, 0.70], 交互作用  $p$  値 = 0.0093)<sup>27)</sup>。

これらの知見は、セマグルチドが HFpEF 患者の臨床的心不全リスクを低下させることを示しており、治療選択肢が限られている HFpEF 患者においてセマグルチドが潜在的な治療法であることを支持するものである。

#### SELECT 試験の二次解析： その他のアウトカム

##### 1) セマグルチドの長期腎アウトカムへの影響

FLOW 試験では<sup>24)</sup>, セマグルチド 1.0 mg 投与により、プラセボと比較して、臨床的に重要な腎アウトカムのリスクが 24% 低下することが報告された (主要評価項目の HR [95% CI] : 0.76 [0.66, 0.88],  $p = 0.0003$ )。FLOW 試験における主要評価項目は、腎不全の発症 (透析, 腎移植の開始, または  $\text{eGFR} 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  未満の持続), ベースラインと比較して  $\text{eGFR} 50\%$  以上の持続的な低下, 腎関連死または心血管死の複合アウトカムのいずれかが初回発現するまでの時間であった<sup>24)</sup>。

SELECT 試験におけるセマグルチドの腎アウトカムに及ぼす影響は、事前規定された解析で検討された<sup>28)</sup>。本解析では、in-trial 解析において主要5項目の腎複合エンドポイント（腎関連死、慢性腎代替療法の開始〔透析または腎移植〕、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の持続、ベースラインと比較して eGFR 50%以上の持続的な低下、持続的な顕性アルブミン尿〔UACR  $\geq$  300 mg/g〕のいずれかが初回発現するまでの時間）のリスクが、セマグルチド群でプラセボ群と比べて22%低下した（HR [95% CI] : 0.78 [0.63, 0.96],  $p=0.02$ ）。主要5項目のうち、持続的な顕性アルブミン尿と eGFR 50%以上の持続的な低下に対する治療効果がこのリスク低下に寄与していた<sup>28)</sup>。全体集団において、投与後104週時の eGFR 低下は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で小さく（ $-1.61$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs  $-0.86$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、セマグルチド群の推定治療ベネフィットは $-0.75$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (95% CI : 0.43, 1.06,  $p<0.001$ ) であった。また、腎疾患アウトカム試験の主要評価項目として設定された腎複合エンドポイント（腎関連死、慢性腎代替療法の開始〔透析または腎移植〕、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の持続、ベースラインと比較して eGFR 50%以上の持続的な低下、心血管死が初回発現するまでの時間）のリスクにおいても、セマグルチド群はプラセボ群と比べ18%の有意な低下を示すなど、他の評価項目でも一貫した治療効果が認められた。eGFR および UACR の改善の程度は、ベースライン時に eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者、顕性アルブミン尿（UACR  $\geq$  300 mg/g）の患者で顕著であった<sup>28)</sup>。

本解析では、セマグルチドがプラセボと比較して腎保護効果を示すことが示唆されており、糖尿病の既往がない肥満者は腎保護治療の必要性が高い集団であることから、重要な意義があると考えられる。

## 2) セマグルチドの血糖値への影響

SELECT 試験において、セマグルチド群では血糖コントロールの改善がみられた。ベースライン時の HbA1c 値が5.7%以上の患者のうち、投与52週時および104週時に HbA1c 値が5.7%未満だった患者は、セマグルチド群でそれぞれ66.0% (3,848/5,831 例)、65.7% (3,775/5,750 例) であった。一方で、プラセボ群では、それぞれ19.8%

(1,136/5,748 例)、21.4% (1,211/5,663 例) であった<sup>17)</sup>。長期解析では、SELECT 試験における血糖エンドポイントの評価を156週まで延長した<sup>29)</sup>。両群とも平均 HbA1c 値が最も低かったのは投与後20週であり、投与後156週においてはセマグルチド群では HbA1c 値（平均  $\pm$  SE）が5.5% ( $\pm 0.0$ ) まで低下したのに対し、プラセボ群では5.8% ( $\pm 0.0$ ) であった（平均群間差 $-31\%$ ポイント [95% CI :  $-0.32$ ,  $-0.30$ ],  $p<0.0001$ ）。血糖コントロールは、経時的に両群でわずかに同程度悪化した。HbA1c 値低下の程度は、ベースライン時に HbA1c 値が最も高かった患者群（ベースライン時の HbA1c  $\geq 6.0\%$ — $<6.5\%$ ）で最も大きく、156週にわたる群間差の推定値（ETD）は $-0.4\%$ ポイントであった [95% CI :  $-0.47$ ,  $-0.40$ ]<sup>29)</sup>。

セマグルチドは体重減少が認められなかった患者を含め、SELECT 試験対象集団において、正常血糖（HbA1c  $<5.7\%$ ）への改善を促進し、糖尿病（HbA1c  $\geq 6.5\%$ ）への進行を抑制した。投与後156週時に正常血糖を達成した患者の割合は、セマグルチド群では69.5%と、プラセボ群の35.8%よりも有意に多く（ $p<0.0001$ ）、セマグルチド群は糖尿病発症の相対リスクを73%低下させた（HR [95% CI] : 0.27 [0.24, 0.31],  $p<0.0001$ ）。ベースライン時に高リスクの境界域耐糖能低下（HbA1c  $\geq 6.0\%$ — $<6.5\%$ ）であった患者（5,610 例）において、セマグルチド群は、プラセボ群と比較して投与後156週の糖尿病への進行を有意に抑制し（HbA1c  $-0.44\%$ ポイント,  $p<0.0001$ ）、糖尿病の進行リスクを77%低下させた（HR [95% CI] : 0.23 [0.19, 0.26],  $p<0.0001$ ）。セマグルチドによる血糖反応は不均一であり、ベネフィットはベースライン時の血糖の状態と体重減少の程度に関連していた<sup>29)</sup>。

本解析により、セマグルチドは、心血管疾患の既往がある肥満者の心血管アウトカムの改善に加え、血糖値にも好影響を及ぼすことが示された。

## 3) セマグルチドの死亡に対するベネフィット

COVID-19 関連死を含む死亡に対する週1回投与のセマグルチドによる影響を、SELECT 試験対象集団において評価した<sup>30)</sup>。SELECT 試験期間中にみられた死亡833例のうち、485例（58%）は心血管死、348例（42%）は非心血管死であった。セマグルチド群は、プラセボ群と比較して、全死亡（HR

[95 % CI] : 0.81 [0.71, 0.93]), 心 血 管 死 (0.85 [0.71, 1.01]), 非心血管死 (0.77 [0.62, 0.95]) のリスクを低下させた。年齢, 性別, 人種, 地域, アテローム性動脈硬化性疾患, 腎機能または心不全などの主要なサブグループにおいても, 全死亡率, 心血管死亡率, 非心血管死亡率は, セマグルチド群で一貫して低かった。両群とも, 心血管死の最も多い死因は心突然死 (セマグルチド群 98 例 vs プラセボ群 109 例, HR [95 % CI] : 0.89 [0.68, 1.17]) で, 非心血管死の最も多い死因は感染症 (セマグルチド群 62 例 vs プラセボ群 87 例, HR [95 % CI] : 0.71 [0.51, 0.98]) であり, セマグルチド群では死亡率が低かった。SELECT 試験期間中, セマグルチド群では COVID-19 発症自体に影響は認められなかったが, セマグルチド群の COVID-19 発症患者は, プラセボ群と比較して COVID-19 関連の重篤な有害事象 (232 例 vs 277 例,  $p = 0.04$ ), または COVID-19 による死亡 (43 例 vs 65 例, HR [95 % CI] : 0.66 [0.44, 0.96]) が少なかった。非心血管死, 特に感染症による死亡の大幅な減少は予期せぬものであり, COVID-19 関連の非心血管死が急増したことで見出された結果であると考えられる<sup>30)</sup>。これらの知見はセマグルチドの死亡に対するベネフィットを示したが, その根本的な機序は現在のところ不明である。

### セマグルチドの長期安全性プロファイル

SELECT 試験は, 最大規模かつ最長期間の過体重または肥満者を対象に心血管アウトカムを評価した試験であり, セマグルチド 2.4 mg の平均投与期間は 33 カ月であった<sup>17)</sup>。セマグルチドの長期安全性および忍容性は, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象, 特に注目すべき有害事象 (胆嚢関連疾患, 急性膵炎, 悪性新生物, 急性腎不全) および精神学的有害事象で評価した<sup>31)</sup>。重篤な有害事象の発現率は, セマグルチド群でプラセボ群より低く (33.4 % vs 36.4 %,  $p < 0.001$ ), これは主に心血管イベントの発生数の違いによるものであった (11.5 % vs 13.5 %,  $p < 0.001$ )。投与中止に至った有害事象の発現率は, セマグルチド群でプラセボ群より高かった (16.6 % vs 8.2 %,  $p < 0.001$ )。他の GLP-1 受容体作動薬の試験で報告されているように, セマグルチド群において, 投与中止に至った有害事象で

最も多かったのは胃腸障害であった (セマグルチド群 10.0 % vs プラセボ群 2.0 %) <sup>31)</sup>。

特に注目すべき有害事象について, 胆嚢関連疾患はセマグルチド群でプラセボ群よりも発現率が高く (2.8 % vs 2.3 %,  $p = 0.04$ ), これは主に胆石症が原因であったが (1.4 % vs 1.1 %), 胆嚢炎の発現率は両群で同程度であった (0.56 % vs 0.59 %)。スクリーニング時に胆嚢疾患の既往を有していた患者は全体の 13.6 % であり, 胆嚢炎および胆石症の発現率は, 胆嚢関連疾患の既往のない患者でわずかに高かったものの治療群間では同程度であった。また, 体重減少と, 胆嚢関連疾患の重篤な有害事象の発現との間に関連性はなく, SELECT 試験対象集団においてセマグルチド投与後に急性膵炎, 悪性新生物, 急性腎不全など, その他の特に注目すべき有害事象の発現リスク増加は認められなかった<sup>31)</sup>。

主要解析では, 重篤な有害事象としての精神障害の発現は両群で同程度であったと報告された (セマグルチド群 0.7 %, プラセボ群 0.6 %) <sup>17)</sup>。長期解析では, 自殺 / 自傷行為の重篤な有害事象の発現率は両群とも低く同程度であり (両群とも 0.1 %), これらは治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。自殺 / 自傷行為などの重篤な有害事象が認められた患者の約半数は, うつ病や不安症の既往を有していた<sup>31)</sup>。

これらの結果は, セマグルチドの長期安全性を裏付けており, 糖尿病の既往がない肥満者の心血管イベント軽減に対するセマグルチドによる治療を支持するものである。

### まとめと結論

SELECT 試験の事前に規定された二次解析および探索的解析の発表データをまとめると, 心血管疾患の既往があり, 糖尿病の既往がない肥満者において, セマグルチドは体重減少に加え心血管ベネフィットをもたらすだけでなく, その他の重要なアウトカムにもベネフィットをもたらすことが示唆された。セマグルチドによる一貫した幅広い効果は, さまざまな心血管アウトカムやサブグループ間で認められた。これらの効果は体重減少の程度からは独立しており, ベースライン時の年齢, 性別, BMI, 血糖の状態 (HbA1c 5.7 % 未満, または 5.7 % 以上 6.5 % 未満) および心不全サブタイプにかかわらず

認められた。さらに、セマグルチドは、プラセボと比較して主要5項目の腎複合エンドポイントのリスク減少、他の腎エンドポイントに対する一貫した効果、正常血糖への改善の促進/糖尿病への進行抑制およびさまざまなサブグループにおける臨床的に有意な体重減少などの付加的なベネフィットと関連していた。重要な点は、セマグルチドにより、あらゆる原因による死亡(心血管死/非心血管死)が減少したことであり、特に感染症による死亡の減少により非心血管死の大幅な減少がみられた。セマグルチドで認められた体重減少以外の効果に関する明確なメカニズムは、現在のところ不明であり、体重減少だけでは十分に説明できない。セマグルチドの有益な効果には複数のメカニズムが寄与している可能性があり、これらは今後の研究における重要な課題である。

肥満や糖尿病などの代謝性疾患、CKDおよび心血管疾患との間には複雑な病態生理学的関連性があることが認識されつつあり、心血管・腎・代謝(CKM)症候群と呼ばれている<sup>32)</sup>。CKM症候群は、すでに心血管疾患を有している人、代謝性リスク因子により心血管疾患のリスクがある人の両方に影響を及ぼし、CKM状態の悪化は心血管疾患の罹患率と死亡率の増加に関連する。したがって、代謝性リスク因子の低減や、CKDの症状改善に加えて心保護効果も併せ持つ治療選択肢は、CKM症候群の管理において重要である。心血管疾患の既往があり、糖尿病の既往がない肥満者において、セマグルチドはプラセボと比べMACEリスクを有意に低下させたこと、セマグルチドは海外においてCKD患者における腎アウトカム悪化リスクの軽減に対する適応症があること<sup>13)</sup>、CKD管理ガイドラインにおいて血糖コントロールのためにGLP-1受容体作動薬の使用が推奨されていること<sup>33)</sup>を考慮すると、セマグルチドはCKM症候群の管理においても重要な治療選択肢になると考えられる。

セマグルチドの長期的安全性はこれまでの研究と一致しており、予期しない安全性の懸念は認められなかった。特に重篤な精神障害、急性膵炎、悪性新生物において、セマグルチドとプラセボの間で差は認められなかった。これは、過去に指摘されたGLP-1受容体作動薬のこれらの懸念に対して、安全性を支持する結果である。

これらの結果から、セマグルチドの心臓、代謝および腎臓の保護効果が強調され、1) セマグルチドの心血管アウトカムに対するベネフィットは体重減少とは独立して認められる可能性があり、そのため体重減少が認められない肥満者にも有益である可能性があること、2) セマグルチドはリスク集団におけるMACE発現率を低下させる治療選択肢となり得ることが示唆される。

## 謝 辞

メディカルライティングはCaroline Wadsworth氏(Apollo, OPEN Health Communications)が行い、本論文の作成、投稿に関わる費用はノボ ノルディスク ファーマ株式会社が負担した。本論文はGPPガイドラインに準拠している(<https://www.ismpp.org/gpp-2022>)。ノボ ノルディスク ファーマ株式会社は、データの科学的/医学的正確性についてレビューを行ったが、本論文の内容および見解について関与していない。さらに、本稿の作成にあたり支援を受けた株式会社マッキンゼーヘルスケアワールドワイドジャパンおよびオムニコムヘルスジャパン株式会社に謝意を表す。

## COI

小川佳宏は田辺ファーマ株式会社、第一三共株式会社、アステラス製薬株式会社、住友ファーマ株式会社、持田製薬株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、株式会社ヤクルト本社、アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、あすか製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、MSD株式会社、日本イーライリリー株式会社、大鵬薬品工業株式会社、興和株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、ゼリア新薬工業株式会社、帝人ファーマ株式会社より講演料を、持田製薬株式会社およびLifeScan Japan株式会社より寄付金を受領している。

小林欣夫はアムジェン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、日本メドトロニック株式会社、第一三共株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、MSD株式会社および日本イーライリリー株式会社より講演料を、ニプロ株式会社、株式会社カネカメディックス、株式会社ウイン・インターナショナル、オーバスネイチメディカル株式会社およびアボットメディカルジャパン株式会社より研究助成金を受領している。

## オーサーシップ(著者資格)

著者は医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)が推奨する著者資格の基準を満たしており、本論文の作成に関して報酬は受け取っていない。

## REFERENCES

- 1) Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med.* 2007; **167**(16): 1720-8.
- 2) Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet.* 2014; **383**(9921): 970-83.
- 3) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; **67**(5): 968-77.
- 4) Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol.* 2022; **80**(25): 2361-71.
- 5) Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation.* 2008; **118**(2): 124-30.
- 6) World Heart Federation. World Heart Report 2025 [Available from: <https://world-heart-federation.org/report2025>].
- 7) Popoviciu MS, Paduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 2023; **24**(13): 10449.
- 8) Ferhatbegović L, Mršić D, Macić- Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023; **4**: 1293926.
- 9) Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; **12**: 2042018821997320.
- 10) EMA. Ozempic Summary of Prescribing Characteristics 2025 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf)]
- 11) EMA. Wegovy Summary of Prescribing Characteristics 2025 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf)].
- 12) FDA. Wegovy Prescribing Information 2024 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/215256s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215256s011lbl.pdf)].
- 13) FDA. Ozempic Prescribing Information 2025 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/2096371bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2096371bl.pdf)].
- 14) Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; **375**(19): 1834-44.
- 15) McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025; **392**(20): 2001-12.
- 16) Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J.* 2020; **229**: 61-9.
- 17) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023; **389**(24): 2221-32.
- 18) Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring).* 2023; **31**(1): 111-22.
- 19) 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.
- 20) Deanfield J, Lincoff AM, Kahn SE, Emerson SS, Lingvay I, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet.* 2025; **406**(10516): 2257-68.
- 21) Verma S, Colhoun HM, Dicker D, Hovingh GK, Kahn SE, Kautzky-Willer A, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT): Outcomes by Sex. *J Am Coll Cardiol.* 2024; **84**(17): 1678-82.
- 22) Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Weeke PE, Toplak H, Scirica BM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes by Baseline HbA1c and Change in HbA1c in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in SELECT. *Diabetes Care.* 2024; **47**(8): 1360-9.
- 23) Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular

- outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024; **404**(10454): 773-86.
- 24) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024; **391**(2): 109-21.
- 25) Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023; **389**(12): 1069-84.
- 26) Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024; **390**(15): 1394-407.
- 27) Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024; **404**(10456): 949-61.
- 28) Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024; **30**(7): 2058-66.
- 29) Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, Emerson SS, Boesgaard TW, Colhoun HM, et al. Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial. *Diabetes Care*. 2024; **47**(8): 1350-9.
- 30) Scirica BM, Lincoff AM, Lingvay I, Bogdanski P, Buscemi S, Colhoun H, et al. The Effect of Semaglutide on Mortality and COVID-19-Related Deaths: An Analysis From the SELECT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2024; **84**(17): 1632-42.
- 31) Kushner RF, Ryan DH, Deanfield J, Kokkinos A, Cercato C, Wilding J, et al. Safety profile of semaglutide versus placebo in the SELECT study: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2025; **33**(3): 452-62.
- 32) Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023; **148**(20): 1636-64.
- 33) Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024; **105**(4S): S117-314.

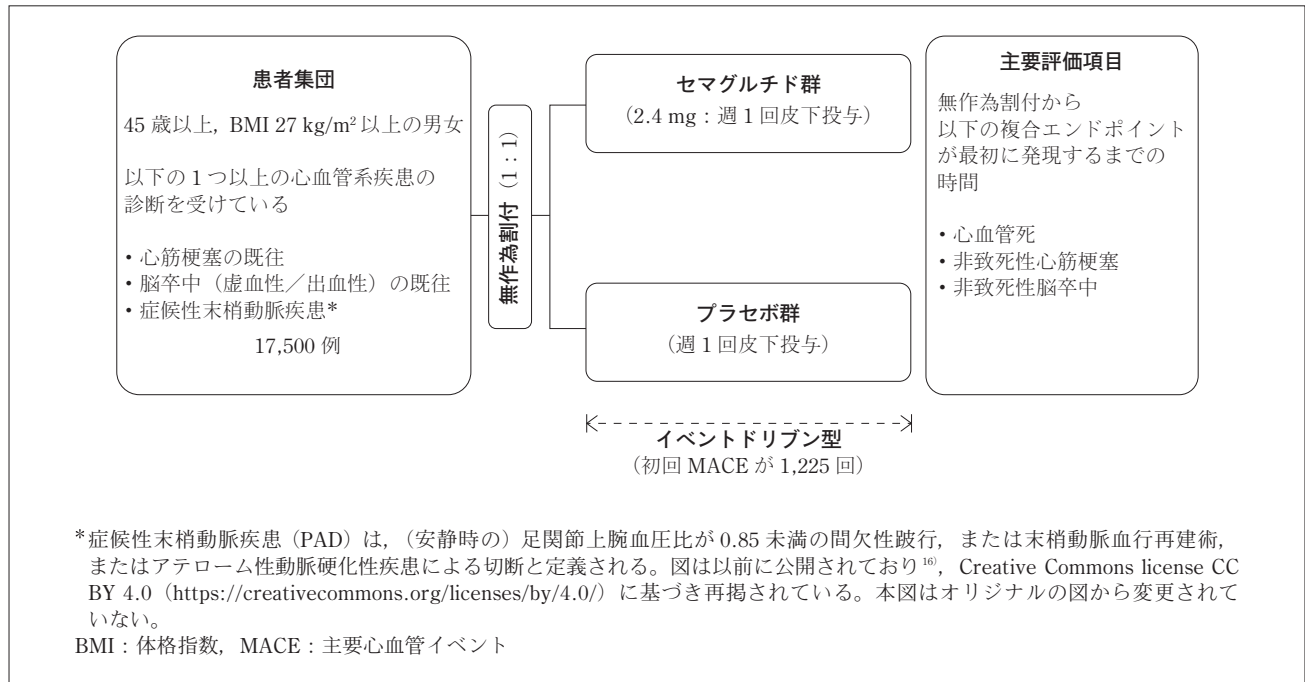


図 S1 SELECT 試験デザイン

表 S1 事前規定された SELECT 試験二次解析

| 著 者                                 | 論文タイトル                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>心血管アウトカム</b>                     |                                                                                                                                                                                                    |
| Deanfield J, et al. <sup>20)</sup>  | Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial                                                             |
| Lingvay I, et al. <sup>22)</sup>    | Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in people with overweight or obesity but without diabetes in SELECT                                                  |
| Deanfield J, et al. <sup>23)</sup>  | Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: A prespecified analysis of the SELECT trial                                                          |
| Verma S, et al. <sup>21)</sup>      | Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT): Outcomes by sex                                                                                      |
| Kosiborod MN, et al. <sup>27)</sup> | Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: A pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials |
| <b>その他のアウトカム</b>                    |                                                                                                                                                                                                    |
| Ryan DH, et al. <sup>19)</sup>      | Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial                                                                                                       |
| Colhoun HM, et al. <sup>28)</sup>   | Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial                                                                                                 |
| Kahn SE, et al. <sup>29)</sup>      | Effect of semaglutide on regression and progression of glycaemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial                                                     |
| Scirica BM, et al. <sup>30)</sup>   | The effect of semaglutide on mortality and COVID-19-related deaths: An analysis from the SELECT trial                                                                                              |
| Kushner RF, et al. <sup>31)</sup>   | Safety profile of semaglutide versus placebo in the SELECT study: a randomized controlled trial                                                                                                    |

COVID-19, coronavirus disease 19; HbA1c, glycated hemoglobin.