

## —特集 [肥満症治療の最前線 (6)]—



## 肥満症の薬物療法

大塚 英明 小林 俊介 岡島 史宜

日本医科大学千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科

## 1. 肥満症の概念と診断・治療

肥満とは脂肪組織に脂肪が過剰となった状態と定義され、体格指数 (BMI)  $\geq 25$  のものをいう。肥満症は「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る場合で、医学的に減量を必要とする病態」と定義する (表1)。肥満に起因ないし関連する健康障害には、肥満症の診断に必要なものと、診断基準には含めないものがあり、減量によりその予防や病態改善が期待できるというエビデンスが一定程度以上蓄積されているものが診断に必要な健康障害である (表2)。

肥満は摂取エネルギーが消費エネルギーを上回ることによって、過剰分が脂肪として蓄積されるために起こる。摂取エネルギーを規定しているのは食欲であり、主に視床下部によって制御され、日内リズム、睡眠、体温などの影響も受ける。視床下部には末梢臓器 (肝臓、消化管、膵臓、脂肪組織、筋肉など) からエネルギー代謝・蓄積状態、栄養素、消化管ペプチド、アディポサイトカインなどのシグナル、ならびに視覚、嗅覚、味覚、食後の快感や満足感などを含めた大脳辺縁系や大脳新皮質などの上位中枢からの情報が統合されて制御されている。脳神経系や末梢臓器には、食欲亢進または抑制作用をもつ多数の食欲制御物質が発現し、相互に作用して情報を伝達する<sup>1</sup>。

治療は、まずは食事療法、運動療法、認知行動療法を3~6カ月間実施し、1カ月当たり0.5~1 kg程度の減量が得られるようであれば、同治療を継続することが原則である。薬物療法は、非薬物療法で有効な体重減量が得られない場合、または、重篤な合併症の治療のために急速な減量が必要な場合に検討される。

肥満合併糖尿病における薬物療法としては、「糖尿病診療ガイドライン2024」において減量効果を考慮した薬剤選択が推奨されている。日本糖尿病学会が2022年に発表した「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (第2版)」では、肥満糖尿病ではインスリン抵抗性をきたしていることを想定し、ピグアナイド薬、sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬、GLP-1 受

容体作動薬、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬などの使用を提案している。このうち、「糖尿病治療ガイド2022-2023」において体重への影響が「減少」に分類されるのはSGLT2 阻害薬とGLP-1 受容体作動薬である。米国糖尿病学会 (American Diabetes Association: ADA)/欧州糖尿病学会 (European Association for the Study of Diabetes: EASD) コンセンサスステートメント2022では、体重管理目標の達成と維持を目的として、SGLT2 阻害薬やGLP-1 受容体作動薬が推奨され、特にセマグルチドや、チルゼパチドは体重減少効果については“very high”に分類されている<sup>2</sup>。

肥満症単独で使用できる薬剤はマジンドール (サノレックス<sup>®</sup>) のみであったが、2024年2月にGLP-1 受容体作動薬であるウゴビー<sup>®</sup>が肥満症治療薬として発売された。また、リパーゼ阻害薬であるオルリスタット (アライ<sup>®</sup>) が2024年4月にover the counter (OTC) 医薬品として発売された。

## 2. インクレチン関連薬

インクレチンは、食事摂取に伴い腸管内分泌細胞から血中に分泌され、膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称である。主要なインクレチンとしてglucagon-like peptide-1 (GLP-1) とglucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) がある。

GLP-1は小腸下部に存在するL細胞から主に分泌されるペプチドホルモンであり、膵臓のGLP-1受容体を介して血糖依存性にインスリン分泌亢進とグルカゴン分泌抑制をもたらす。さらに、胃内容物排出遅延作用や摂食中枢を介した食欲抑制作用がある。GLP-1は延髄孤束核の神経細胞からも分泌されており、神経投射により視床下部室傍核などに作用して食欲を抑制しているほか、延髄孤束核に存在するGLP-1受容体は直接胃の機械的伸展刺激を感知することで食欲抑制に作用している<sup>3</sup>。

GIPは小腸上部に存在するK細胞から主に分泌され、GLP-1同様に膵臓のGIP受容体を介して血糖依存

表 1

肥満症の診断に必要な健康障害
1) 耐糖能障害 (2型糖尿病・耐糖能異常など)
2) 脂質異常症
3) 高血圧
4) 高尿酸血症・痛風
5) 冠動脈疾患
6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作
7) 非アルコール性脂肪性肝疾患
8) 月経異常・女性不妊
9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群
10) 運動器疾患 (変形性関節症: 膝関節・股関節・手指関節, 変形性脊椎症)
11) 肥満関連腎臓病

表 2

肥満症の診断には含まれないが, 肥満に関連する健康障害
1) 悪性疾患: 大腸がん・食道がん (腺がん)・子宮体がん・膵臓がん・腎臓がん・乳がん・肝臓がん
2) 胆石症
3) 静脈血栓症・肺塞栓症
4) 気管支喘息
5) 皮膚疾患: 黒色表皮腫や摩擦疹など
6) 男性不妊
7) 胃食道逆流症
8) 精神疾患

性にインスリン分泌を促すが, GLP-1 とは反対にグルカゴンの分泌を促進し, また脂肪細胞への脂肪の貯蔵を促す。

内因性の GLP-1 および GIP は, タンパク質分解酵素である DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) によって分解・非活性型となるが, DPP-4 による分解に抵抗性の GLP-1・GIP 類似物質が薬物として開発され, GLP-1 受容体作動薬, GIP 受容体作動薬と呼ばれる。

2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験では, GLP-1 受容体作動薬が心血管イベントの発症を有意に抑制することが報告されている。LEADER 試験 (リラグルチド)<sup>4</sup>, SUSTAIN-6 試験 (セマグルチド)<sup>5</sup>, REWIND 試験 (デュラグルチド)<sup>6</sup> では, プラセボに対して 3-point MACE (major adverse cardiovascular events: 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中) の有意な抑制が示されている。糖尿病性腎臓病においては, アルブミン尿・eGFR slope 抑制効果が示されている<sup>7</sup>。糖尿病患者における心血管・腎イベントの発症・進展を抑制することは, 糖尿病治療の重要な目標のひとつであり, 肥満症を有する 2型糖尿病患者において有用である。しかしながら, 肥満関連腎臓病における腎保護効果については現時点では示されておら

ず, 今後の報告が待たれている状況である。

臨床試験では GLP-1 受容体作動薬の投与による low density lipoprotein (LDL)-コレステロールや中性脂肪の低下なども報告されているが, これが食欲抑制による脂質摂取減少, 体重減少や血糖コントロール改善によるものか, GLP-1 受容体作動薬の脂質代謝への直接的な作用によるものかは解明されていない。

GLP-1 受容体作動薬の最も多い副作用としては, 下痢・便秘・悪心などの消化器症状が投与初期に認められ, 薬物投与中止例に至る例も少なくないため注意が必要である。製剤によっては消化器症状の発現リスクを回避するために低用量から開始し漸増する。

### (1) セマグルチド

#### 1) オゼンピック<sup>®</sup>

週 1 回皮下注射剤の GLP-1 受容体作動薬であるオゼンピック<sup>®</sup>は, 2型糖尿病患者に対し週に 1 回 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg 皮下注射が保険適用されている。初期量から導入し, 副作用がないことを確認したのちに増量可能である。日本人の肥満を伴う 2型糖尿病患者では, 1.0 mg のセマグルチドはプラセボと比較して体重を 3.5% 減少させたと報告されている<sup>8</sup>。適応症が 2 型

糖尿病でありながら体重減少効果が期待できるため、肥満症を有する2型糖尿病患者において良い適応といえる。

### 2) リベルサス<sup>®</sup>

経口のGLP-1受容体作動薬であるリベルサス<sup>®</sup>は、2型糖尿病患者に対し保険適用されている。3 mg, 7 mg, 14 mgの製剤があり、日本人の肥満を伴う2型糖尿病患者では、14 mgのセマグルチドはプラセボと比較して体重を1.6 kg減少させたと報告されている<sup>9</sup>。経口製剤は注射製剤と比較して体重への作用は弱いものの、自己注射が不可能な肥満2型糖尿病患者に有用と考えられる。内服は1日のうちで最初の食事または飲水前に120 mL以下の水で服用し、少なくとも30分間は飲食をしないという服用方法に注意を要する。

### 3) ウゴービ<sup>®</sup>

2024年2月に、わが国で肥満症が適応となる2番目の薬剤として週1回皮下注射製剤ウゴービ<sup>®</sup>が肥満症治療薬として発売された。海外では、体重管理を効能または効果として2021年6月に米国で、2022年1月に欧州でそれぞれ承認されている。オゼンピック<sup>®</sup>が最大用量1 mgで2型糖尿病治療薬として使用されているが、ウゴービ<sup>®</sup>の最大用量は2.4 mgである。ウゴービ<sup>®</sup>の適応は高血圧症、脂質異常症、2型糖尿病のいずれかを有し、①BMIが27 m<sup>2</sup>/kg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場合、または②BMIが35 m<sup>2</sup>/kg以上の場合、である。高度肥満症の場合、高血圧症、脂質異常症または2型糖尿病のいずれか1つを有していれば適応となり、BMI 27以上35未満の肥満症の場合、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかに加え、肥満症の診断に必要な健康障害のうちいずれか1つ以上を伴う場合に適応となる。注意点としては、不適正使用を避けるため、最適使用推進ガイドラインの対象となっており、要件を満たさなければ処方できないことがある。患者要件としては上記対象と限られ、投与中も適切な食事・運動療法を継続するとともに、2カ月に1回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けることが求められる。施設・医師要件としては、肥満症治療に関連する学会（日本糖尿病学会、日本内分泌学会、日本循環器学会）の専門医が常勤している教育研修施設（大学病院などの大規模な医療機関）に限定しており、一般的なクリニックでの処方許可されていない。また、最大投与期間は68週間に限定されている。日本人を主な対象とした第III相試験では、68週間の治療で、プラセボ群、

セマグルチド1.7 mg群、2.4 mg群の体重減少率は、それぞれ2.1%、9.6%、13.2%と報告されており、強い減量効果が期待できる<sup>10</sup>。CTによる内臓脂肪面積も評価されており、2.4 mgの投与により40.0%の減少を認めている。また、心血管疾患の既往があり、糖尿病がない肥満患者では、2.4 mgの投与群では心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の発生率はセマグルチド群では8,803例中569例（6.5%）、プラセボ群では8,801例中701例（8.0%）であり、プラセボより優れていたと報告されている<sup>11</sup>。

### (2) リラグルチド（ビクトーザ<sup>®</sup>）

1日1回皮下注射製剤のGLP-1受容体作動薬であるビクトーザ<sup>®</sup>は、2型糖尿病患者に対し保険適用されている。日本においては0.3 mgから最大1.8 mgまで増量可能である。欧米においては糖尿病のない肥満患者に対して1.8 mgのリラグルチド群ではプラセボと比較して、20週の使用で2.8 kgの体重減少が示されている<sup>12</sup>。1.8 mg使用による減量作用は投与開始1年後にプラトーとなり、2年後も維持された<sup>13</sup>。

### (3) デュラグルチド（トルリシティ<sup>®</sup>）

週1回皮下注射製剤のGLP-1受容体作動薬であるトルリシティ<sup>®</sup>は、2型糖尿病患者に対し週に1回0.75 mg皮下注射が保険適用されている。血糖低下作用と心血管系イベントの低下が報告されているが、体重に対する作用はセマグルチドやリラグルチドと比較して弱く、これは中枢移行が少ないためと考えられている<sup>14</sup>。

### (4) チルゼパチド（マンジャロ<sup>®</sup>）

2023年4月に週1回皮下注射製剤のGIP/GLP-1共受容体作動薬であるマンジャロ<sup>®</sup>が発売された。2型糖尿病患者に対し保険適用され、2.5 mg, 5.0 mg, 7.5 mg, 10.0 mg, 12.5 mg, 15.0 mgの製剤がある。国内単独療法試験（SURPASS Jmono）では、投与52週目で、血糖コントロール（HbA1c）の改善に加えて、チルゼパチド5 mg, 10 mg, 15 mgそれぞれで7.8%、11%、13.9%と用量依存的な体重減少効果が確認されている<sup>15</sup>。チルゼパチドは臨床試験においてほかのGLP-1受容体作動薬よりもより強い体重減少作用が認められ<sup>16</sup>、動物実験においてもGIP受容体の刺激がGLP-1受容体作動薬に加え、さらに食欲抑制や体重減少を増強する作用が明らかにされた<sup>17</sup>が、このGIPの作用は中枢神経系のGIP受容体を介した食欲の制御なのか、基礎代謝の亢進による作用なのか、あるいはまだ解明されていない機序の関与なのか、十分に解明されていない

ない。欧米では2023年11月に肥満症治療薬として承認されており、今後日本においても適応拡大が期待されている。

### 3. インクレチン関連薬以外の糖尿病治療薬

SGLT2阻害薬は、近位尿細管に発現するNa/グルコース共輸送体であるSGLT2を阻害し、尿中への糖排泄を増加させることで血糖値を改善させる血糖降下薬である。1日当たり約80gのブドウ糖を尿中に排泄させるため、負のエネルギーバランスとなり、体重減少効果が期待されている<sup>18-20</sup>。2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬を用いた4つの試験のメタ解析では、すべてのSGLT2阻害薬治療において、プラセボと比較して体重が約1.5~2kgの減量が報告されている。尿中のエネルギー喪失と比較して減量が軽度で留まる理由として、補完的に食欲が亢進することがあげられ、GLP-1受容体作動薬と組み合わせることにより相乗的な減量効果が期待される<sup>21</sup>。SGLT2阻害薬の心・腎保護効果が注目され、肥満自体が肥満関連腎臓病の原因ともなることから、特に肥満2型糖尿病における腎保護効果が期待されている。

そのほか、2型糖尿病患者を対象としたメタ解析では、ビグアナイド系では0.62kg、 $\alpha$ グリコシダーゼ阻害薬では0.39kgの体重減量作用が報告されているため、肥満2型糖尿病患者では使用しやすい<sup>14</sup>。

逆に、スルホニル尿素薬では2.36kg、チアゾリジン関連薬では2.97kg、インスリンに関しては2.24~2.91kgの体重増加作用が報告されており、肥満症を合併する患者には留意する<sup>14</sup>。

### 4. マジンドール

マジンドール(サノレックス<sup>®</sup>)は、わが国で肥満症が適応となり承認された最初の薬剤である。肥満度〔(実体重-標準体重)/標準体重 $\times$ 100〕が+70%以上、BMIが35kg/m<sup>2</sup>以上の原発性高度肥満症が適応となる。視床下部摂食調節中枢である腹内側核(VMH)および外側野(LHA)への直接作用および神経終末におけるモノアミン(ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン)の再吸収抑制を介した機序により、摂取エネルギー抑制(摂食抑制、消化吸収抑制)および消費エネルギー促進(グルコース利用、熱産生促進)をもたらすことにより肥満を是正するものと考えられている<sup>22</sup>。海外で食欲抑制薬として用いられているアンフェタミン誘導体と比して、モノアミン遊離促進作用はもたないため依存性はきたしにくく考えられているが、安全性と依存症リスクを考慮し慎重に観察しなが

ら使用すべきであるため、処方は1回14日間まで、投与期間は最大3カ月と制限されている。日本人の肥満患者で、超低エネルギー食で減量した後にマジンドールを使用することで、更に6.9kgの減量が得られたと報告されている<sup>23</sup>。また、肥満患者を対象とした臨床試験では、生活指導に加えてマジンドールを投与することにより、プラセボの3.1kg減量と比べて有意に大きい7.4kgの減量を認めたと報告されている<sup>24</sup>。禁忌として不安・抑うつ・異常興奮状態の患者や統合失調症などの精神障害のある患者、薬物・アルコール濫用歴、脳血管障害、重度の心・肝・腎・膵障害、コントロール不良の高血圧症、閉塞隅角緑内障がある。発生率の高い副作用として口渇、便秘、不眠、悪心がある。

### 5. オルリスタット

アライ<sup>®</sup>(オルリスタット60mg)が、要指導医薬品として「腹部が太めな方の内臓脂肪および腹囲の減少(生活習慣改善の取り組みを行っている場合に限る)」の効能・効果で、2024年4月に発売された。脂肪分解酵素であるリパーゼの活性を阻害し、食事由来の脂質の吸収を抑制すると考えられている。海外では、医療用医薬品として1997年以降に100カ国以上で、OTC医薬品として2007年以降に70カ国以上で承認されている。日本人の肥満患者を対象とした臨床試験では、オルリスタット服用群で内臓脂肪面積13.5%、腹囲2.5%、体重2.8%の減少が報告されている<sup>25</sup>。アライは肥満症の発症予防を助けるという位置づけの薬剤であり、肥満関連健康障害を伴う確定された肥満症には適応ではなく、本剤を販売する際には肥満関連健康障害をもたないことを確認する必要がある。主な副作用は、脂肪便や油性排泄物便など本剤の薬理作用によるものと考えられる消化器症状がある。

### 6. 防風通聖散

防風通聖散は「肥満症診療ガイドライン2022」には明確な記載はないが、添付文書上の適応は「腹部に皮下脂肪が多く、便秘がちなもの次の諸症：高血圧の随伴症状(どうき、肩こり、のぼせ)、肥満症、むくみ、便秘」となっている。日本人、中国人、韓国人の肥満患者を対象とした臨床試験では、防風通聖散服用群でBMI 0.52kg/m<sup>2</sup>の低下が報告されている<sup>26</sup>。肥満症で便秘のある患者に関して使用すると効果が期待され、ドラッグストアでも購入可能である。

### 7. おわりに

肥満症治療の目的は減量することそのものではな

く、減量によって健康障害を予防・改善することであり、「肥満症診療ガイドライン2022」においては、健康障害改善の結果としての「肥満・肥満をもつ個人の生活の質（quality of life）改善」であることが新しく示された。治療には、食事・運動・行動療法を基本とした長期にわたる管理が必要となるが、それをサポートする治療法として、今回示した薬物療法が選択肢となる。現在インクレチン関連薬を中心とした新たな治療薬が次々と開発されており、肥満症における薬物療法の進歩が期待されている。

一方、インクレチン関連薬では特に美容、痩身、ダイエットなどを目的とした適応外使用を宣伝する医療広告が散見され、大きな問題となっている。治療医学の対象となるのは単なる肥満ではなく肥満症であり、使用者の健康を脅かすだけでなく、必要な患者への供給が不足する事態を招いているため、薬剤の適正な処方求められる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

- Schneeberger M, Gomis R, Claret M: Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol* 2014; 220: T25-T46.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786.
- 上野浩晶, 中里雅光: GLP-1 受容体作動薬の基礎的・臨床的新知見 3. GLP-1 受容体作動薬の体重減少効果. *糖尿病* 2017; 60: 570-572.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130.
- Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al: Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022; 145: 575-585.
- Davis M, Færch L, Jeppesen OK, 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: 971-984.
- Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al: Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 392-406.
- Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, 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: 193-206.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-2232.
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al: Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-1616.
- Astrup A, Carraro R, Finer N, et al: Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-854.
- Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al: Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-2124.
- Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y: Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 623-633.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al: Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503-515.
- Finan B, Ma T, Ottaway N, et al: Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5: 209ra151.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786.
- Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, et al: SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30: 117-128.
- Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y: Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022; 17: e0279889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279889>
- Pereira MJ, Eriksson JW: Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs* 2019; 79: 219-230.
- 富士フイルム富山化学：サノレックス® 医薬品インタビューフォーム 2019. [https://asset-hc.fujifilm.com/hc/fftc/files/2023-03/40962e19be0f16cf0dc70423c2c9efc09/fftc\\_med\\_rex\\_interview09.pdf](https://asset-hc.fujifilm.com/hc/fftc/files/2023-03/40962e19be0f16cf0dc70423c2c9efc09/fftc_med_rex_interview09.pdf)

23. Nishikawa T, Iizuka T, Omura M, et al.: Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. *Endocr J* 1996; 43: 671–677.
24. Suplicy H, Boguszewski CL, dos Santos CM, do Desterro de Figueiredo M, Cunha DR, Radominski R: A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 1097–1103.
25. Shirai K, Fujita T, Tanaka M, et al.: Efficacy and Safety of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese with Excessive Visceral Fat Accumulation: 24-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Adv Ther* 2019; 36: 86–100.
26. Uneda K, Kawai Y, Yamada T, et al.: Japanese traditional Kampo medicine bofutsushosan improves body mass index in participants with obesity: A

systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0266917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266917>

(受付：2024年6月1日)

(受理：2024年9月18日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。