

報道関係者各位

# press release

## ノボ ルディスク ファーマ株式会社

2021年4月1日

PRESS-21-10

本資料は、ノボ ルディスク (デンマーク本社) が、3月23日に発表したプレスリリースを翻訳したもので、報道関係者の皆さまへ参考資料として提供するものです。内容や解釈については、正式言語である英語が優先されます。英文オリジナル版は、[こちら \(novonordisk.com\)](http://novonordisk.com) をご参照ください。

本試験で検討したセマグルチドの適応および用量は日本を含めて未承認です。

### 68週間の臨床試験でセマグルチド2.4 mgを投与された肥満の成人において有意な体重減少を達成かつ維持

ENDO 2021 で発表されたデータは、生活習慣の介入と併せてセマグルチド 2.4 mg を投与した治療群はプラセボ群と比較して臨床的に意義のある体重減少が得られ、体重の再増加がみられないことを示しています。

デンマーク・バウスヴェア、2021年3月23日 —STEP第3a相臨床試験プログラムの新たな結果において、セマグルチド2.4 mgを週1回皮下投与した治療群ではプラセボ群と比較して体重減少が認められました。STEP4試験では、20週間の観察期間中に維持用量であるセマグルチド2.4 mgに到達した被験者を、セマグルチド2.4 mgの継続、またはプラセボに切替えのいずれかに無作為に割り付け、さらに48週間治療しました。このSTEP4試験の完全な結果は、本日、2021年バーチャル米国内分泌学会議 (ENDO 2021) で発表され、Journal of the American Medical Associationに掲載されました。

STEP4試験の治験責任医師であるワシントン体重管理研究センター所長のドメニカルビーノ博士は次のように述べています。「肥満患者さんにとって、体重減少を長期的に維持することは困難です。これは、最初に体重が減少した後で生じる生理学的変化とホルモンの変化の双方により体重が再増加することがあるためです。これらの変化は代謝的適応と呼ばれ、エネルギー消費を減らす一方、空腹感の増大や強い食欲の持続を招きます。他の慢性疾患と同様、肥満は薬物療法だけでなく生活習慣も含めた長期的かつ個人別の治療アプローチを必要とする疾患です。」

20週間の観察期間後に、セマグルチド2.4 mgを投与した48週間の継続治療群では、20週時から68週時までにさらに平均7.9%<sup>(1)</sup>の体重減少が認められ、プラセボ群と比較して統計的に有意な差が示されました (治験薬estimand解析<sup>(2)</sup>では8.8%)。20週間の導入期間後にプラセボに切り替えた治療群では、20週時から68週時までの間に6.9%<sup>(1)</sup>の体重再増加が認められました (治験薬estimand解析<sup>(2)</sup>では6.5%)。治療方針estimand解析による推定治療群間差の推定値[ETD]は-14.8% (95%信頼区間[CI]: -16.0、-13.5、p<0.0001) でした。68週間の試験期間を通じてセマグルチド2.4 mgの投与による継続治療群では、合計17.4%<sup>(1)</sup>の体重減少が達成されました (治験薬estimand解析<sup>(2)</sup>では18.2%)。なお、両治療群とも試験期間を通じて低カロリー食を摂取し、身体活動増加プログラムを実施していました。<sup>1</sup>

(1) 治療方針estimand (主要な統計解析アプローチ) による評価: 治療へのアドヒアランスまたは他の肥満治療の開始の有無に関わらず治療効果を評価

(2) 治験薬estimand (副次的な統計解析アプローチ) による評価: すべての被験者が治療へのアドヒアランスが良好、かつ他の肥満治療を開始しなかった場合の治療効果を評価

ノボ ノルディスクの開発担当エグゼクティブ バイス プレジデントのマーチン ホルスト ランゲは次のように述べています。「肥満は継続的な管理を必要とする慢性疾患です。STEP4試験の結果はセマグルチド2.4 mgが肥満の医学的管理を大きく変換させる可能性があるというエビデンスを強化するものです。何百万人もの肥満を抱える人々から、体重減少とその維持に役立つさらなる治療の選択肢が求められています。STEP4試験の結果は、体重減少を維持するには継続治療が重要であること、またセマグルチド2.4 mgが68週間の継続治療後に17%以上の体重減少を維持できる可能性があることを示しています。」

セマグルチド2.4 mgの安全性プロファイルは、これまでにGLP-1受容体作動薬で認められているプロファイルと同様です。セマグルチド2.4 mgの忍容性は概ね良好であり、主な有害事象は消化器症状です。<sup>1</sup>

#### STEP4試験およびSTEP臨床試験プログラム

STEP4試験は、セマグルチド2.4 mgの週1回皮下投与群の体重の変化に対する安全性および有効性をプラセボ群と比較する68週間の無作為割り付け、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照の第3a相試験です。この試験では、肥満 (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>) または体重に関連した合併症が1つ以上あり、2型糖尿病ではない (HbA<sub>1c</sub> <6.5%) 過体重 (BMI 27 kg/m<sup>2</sup>) の成人を対象として、セマグルチド2.4 mgの投与による継続治療の効果を、同投与を中止した場合と比較して評価しました。20週間の観察期間中 (0週~20週) は、生活習慣の介入 (-500 kcal/日の食事、150分/週の身体活動)に加えて、全被験者にセマグルチドを投与 (16週間の用量漸増期間およびそれに引き続く4週間の目標用量での投与期間)、しました。観察期間終了時点で、セマグルチドの維持用量 (2.4 mg) に到達した803名において、平均体重が107.2 kg (0週時) から96.1 kg (20週時) に減少しており、その後セマグルチド2.4 mgの継続またはプラセボへの切替えに2:1の比率で無作為割り付けし、さらに48週間 (20週~68週) の継続治療を生活習慣の介入と併せて実施しました。<sup>2</sup>

本試験の主要評価項目は、無作為割り付け (20週) から治療終了 (68週) までの体重の変化率でした。検証的な副次的評価項目は、ウエスト周囲径、収縮期血圧および36項目の健康状態調査票 (SF-36) の身体的機能スコアの無作為割り付け (20週) から治療終了 (68週) までの変化でした。補足的な副次的評価項目は、ベースライン (0週) から治療終了 (68週) までの体重の変化率でした。<sup>2</sup>

STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity: 肥満患者におけるセマグルチドの治療効果) は、肥満患者を対象としたセマグルチド 2.4 mg の週 1 回皮下投与による第 3 相臨床開発プログラムです。グローバル第 3a 相臨床プログラムは、過体重または肥満の成人約 4,500 名を登録した 4 つの試験で構成されています。<sup>3</sup>

#### 体重管理のためのセマグルチド2.4 mg皮下投与について

セマグルチド2.4 mgの週1回皮下投与は、長期的な体重管理法として検討中であり、肥満への適応はまだ承認されていません。現在、米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁 (EMA) をはじめ、複数国の規制当局により審査中です。

セマグルチドはヒトグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) ホルモンのアナログ製剤で、生体内で分泌されるヒトGLP-1分子と94%類似しています。<sup>4,5</sup> セマグルチドは空腹感を軽減し、満腹感を高めることで、食事の量を減らし、食欲を抑えます。<sup>4</sup>

#### 肥満\*について

肥満は長期的な管理を要する慢性疾患で<sup>6,7</sup>、多くの深刻な健康被害や寿命の短縮と関連しています<sup>8,9</sup>。肥満に関連する合併症は数多く、2型糖尿病<sup>7</sup>、心疾患<sup>7</sup>、閉塞性睡眠時無呼吸症<sup>10</sup>、非アルコール性脂肪性肝疾患<sup>11</sup>、特定の癌などが含まれます<sup>12</sup>。新型コロナウイルス感染症の世界的大流行により、肥満が新型コロナウイルス感染症の重症化および入院のリスクを高めることも明らかになっています。<sup>13,14</sup>

世界的な肥満有病率の上昇は、保健医療制度の費用増大にもかかわる公衆衛生上の問題です。2016年には、全世界で成人の13%、約6億5,000万人の成人が肥満を有していました。<sup>15</sup>

\*本資料における「肥満」とは、体格指数 (BMI) 30 以上を肥満とする世界保健機関 (WHO) の国際基準に基づいています。日本では、「脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、体格指数 (BMI) 25 以上」を「肥満」と定義しています (肥満症診療ガイドライン 2016)。

#### 参照資料:

1. Domenica R, Abrahamsson N, et al. Weight loss maintenance with once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity reaching maintenance dose. Presented at ENDO Annual Meeting, March 20-23, 2021.
2. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, et al. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2014; 15:169-182.
3. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity.* 2020; 28:1050-1061.
4. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19:1242-1251.
5. Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem.* 2015; 58:7370-7380.
6. Wadden TA, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2019;21:75-86.
7. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42330> Last accessed: March 2021.
8. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 138:24-32.
9. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009; 9:88.
10. Gami AS, Caples SM and Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2003; 32:869-894.
11. Vernon G, Baranova A and Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:274-285.
12. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373:1083-1096.
13. Finer N, Garnett SP and Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes.* 2020; 10:e12365.
14. Ryan DH, Ravussin E and Heysmsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring)* . 2020; 28:847.
15. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019; 12:40-66.

#### ノボ ノルディスクについて

ノボ ノルディスクは、1923 年創立のデンマークを本拠とする世界有数のヘルスケア企業です。私たちのパーパスは、変革を推進し、糖尿病および肥満症、血液系希少疾患、内分泌系希少疾患などのその他の深刻な慢性疾患を克服することです。その目的達成に向け、科学的革新を見出し、医薬品へのアクセスを拡大するとともに、病気の予防ならびに最終的には根治を目指して取り組んでいます。ノボ ノルディスクは現在 80 カ国に約 4 万 5,000 人の社員を擁し、製品は約 170 カ国で販売されています。日本法人のノボ ノルディスク ファーマ株式会社は 1980 年に設立されました。詳細はウェブサイトをご覧ください。(www.novonordisk.co.jp)