

press release

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2025 年 5 月 14 日
PRESS-25-15

本資料は、ノボ ノルディスク (米国) が、4 月 30 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-us.com) をご参照ください。本製剤は米国および日本を含めて現在開発中であり、未承認です。

セマグルチド 2.4 mg が第 3 相 ESSENCE 試験で MASH を有する成人において 72 週時に有意な改善を示したことを *The New England Journal of Medicine* で公表

- 第 3 相 ESSENCE 試験のパート 1 の結果が *The New England Journal of Medicine (NEJM)* に掲載され、肝線維化の悪化を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH) の消失が認められた患者の割合および MASH の悪化を伴わない肝線維化の改善が認められた患者の割合において統計的に有意な差が認められ、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¹。
- 米国ではおよそ 20 人に 1 人が MASH を有しています²。MASH は、治療を受けない場合、進行して重篤化し、肝硬変、肝臓、肝移植の必要性など、致死的な転帰に至る可能性があります³。
- ノボ ノルディスクによる MASH の治療を適応とする セマグルチド 2.4 mg の承認申請は、米国食品医薬品局 (FDA) により最近受理され、優先審査が認められました。

米国・ブレインズボロ、2025 年 4 月 30 日 — 本日、NEJM に、実施中の第 3 相 ESSENCE 試験のパート 1 の結果が掲載されました。この試験のパート 1 では、肝線維化が中等度～高度 (ステージ 2 または 3) の成人 MASH 患者を対象に、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与が 72 週時の肝組織学的所見に及ぼす効果をプラセボと比較して評価しました。72 週時に、主要評価項目である肝線維化の悪化を伴わない MASH の消失が認められた患者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 62.9%に対し、プラセボ群では 34.3%でした。レスポンドの割合の差の推定値は 28.7% (95%信頼区間: 21.1; 36.2, $p<0.001$) でした。もう 1 つの主要評価項目である 72 週時に MASH の悪化を伴わない肝線維化の改善が認められた患者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 36.8%、プラセボ群で 22.4%でした。レスポンドの割合の差の推定値は 14.4% (95%信頼区間: 7.5; 21.3, $p<0.001$) でした¹。

バージニア コモンウェルス大学ストラッツ サンヤル肝臓疾患代謝健康研究所所長で、本試験の試験責任医師かつ論文の主執筆者であるアルン サンヤル医学博士は次のように述べています。「ESSENCE 試験のパート 1 で重要な組織学的所見に対するセマグルチド 2.4 mg の効果が示されており、これは肝硬変や末期肝疾患への進行抑制につながる可能性があります。MASH と他の心血管代謝疾患との間に強い関連性があることを考慮すると、この点は重要といえます。」

検証的副次的評価項目としての 72 週時に MASH の消失と肝線維化の改善の両方が認められた患者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 32.7%、プラセボ群で 16.1%でした。レスポンドの割合の差の推定値は 16.5% (95%信頼区間: 10.2; 22.8, $p<0.001$) でした¹。

さらに、ノボ ノルディスクは、肝臓の線維化が中等度～高度の非肝硬変の MASH の成人の治療を目的としたセマグルチド 2.4 mg に関する医薬品承認申請を米国 FDA が受理し、優先審査が認められたことも発表しました。優先審査指定を受けたということは、FDA が通常の 9 カ月間の審査期間ではなく 6 カ月間で審査することを意味します。

ノボ ノルディスクの開発部門シニア バイス プレジデントのアンナ ウィンドル博士は次のように述べています。「ノボ ノルディスクは今後も、患者さんや医療従事者にとって治療の選択肢が限られている MASH を含めた、さまざまな代謝や心血管系の健康問題に対するセマグルチドの効果を引き続き検討していきます。今回 NEJM に掲載されたこれらの試験結果、そしてそれが患者さんにもたらしうる重要性は大変心強いものです。こうしたデータを踏まえ、規制当局と協力してこの新たな治療の選択肢を患者さんに届けられることを期待しています。」

非侵襲的検査 (NIT) は、MASH の発症リスクがある人々のスクリーニングに有用であり、MASH の早期発見にも利用できる可能性があります。NIT を用いることで、この疾患の進行過程の比較的早期に線維化リスクの分類評価が可能になると考えられます^{4,5}。ESSENCE 試験のさらなる解析で、vibration-controlled transient elastography (VCTE) 検査、Enhanced Liver Fibrosis (ELF)TM 検査、PRO-C3 などの事前に規定した NIT の結果において、セマグルチド 2.4 mg 群ではプラセボ群と比較して明らかな改善が認められました。これらは補足的な副次的評価項目であり、多重性についての調整は行っていません¹。

ESSENCE 試験の安全性評価項目は有害事象と臨床検査です。72 週時まで、患者の 88%がセマグルチド 2.4 mg の投与を受け、目標用量を維持していました。新たな安全性シグナルは認められず、安全性プロファイルはセマグルチドでこれまでに得られている膨大なエビデンスと一致するものでした。高頻度に認められた有害事象は、悪心 (セマグルチド群 vs. プラセボ群 [以下同様]、36.3% vs. 13.2%)、下痢 (26.9% vs. 12.2%)、便秘 (22.3% vs. 8.4%)、嘔吐 (18.6% vs. 5.6%) といった胃腸障害関連の事象でした。有害事象により治療を中止した患者の割合は、セマグルチド群で 2.6%、プラセボ群で 3.3%でした¹。

セマグルチド 2.4 mg は、米国で MASH の治療薬としては承認されていません。

ESSENCE 試験について

ESSENCE 試験は、肝線維化が中等度～高度 (ステージ 2 または 3) の成人 MASH 患者を対象に、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果を評価する第 3 相試験です。これは 2 つのパートから成る試験で、1,200 例の患者をセマグルチド 2.4 mg またはプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付け、標準治療に上乗せして 240 週間投与する計画です。ガイドラインに合致した生活習慣指導と併存疾患の管理が推奨されました。パート 1 では、無作為割り付けした最初の 800 例における 72 週時の肝生検の組織学的所見がセマグルチド 2.4 mg の投与によりプラセボと比較して、改善することの検証を目的としました。実施中のパート 2 では、肝線維化が中等度～高度の成人 MASH 患者において、セマグルチド 2.4 mg の投与によりプラセボと比較して 240 週時における肝関連事象の発現リスクが低下することの検証を目的としています^{1,6}。

セマグルチド 2.4 mg について

米国において、セマグルチド 2.4 mg は Wegovy®*として、BMI が 30 kg/m² 以上の肥満**の成人、BMI が 27 kg/m² 以上 (過体重) で体重に関連した合併症を 1 つ以上有する成人、初期 BMI が年齢および性別の 95 パーセンタイル値以上 (肥満) である 12 歳以上の小児における、長期的体重管理のための低カロリー食および運動療法の補助療法としての適応を有しています。また、心血管疾患の既往を有する過体重または肥満の成人において主要心血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、死亡) のリスクを低減することを適応症としても既に承認されています⁷。

米国におけるセマグルチド 2.4 mg の添付文書では枠組み警告欄に癌を含む甲状腺腫瘍発現の可能性が記載されており、甲状腺髄様癌 (MTC) の既往のある患者および甲状腺髄様癌または多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN 2) の家族歴のある患者に対しては使用できない点に注意してください⁷。

セマグルチドは、成人 MASH 患者に対する治療薬としては承認されていません。安全性および有効性は確立していないため、臨床試験で検討中のこの使用目的でセマグルチドが市販されるという保証はありません。

MASH (代謝機能障害関連脂肪肝炎) について

MASH は肝臓に影響を及ぼす慢性的な進行性の代謝性疾患であり、適切に管理しないと死に至る可能性があります^{8,9}。全世界において、過体重または肥満の人々のうち、ほぼ 3 人に 1 人が MASH も有しています¹⁰。過剰な脂肪が肝臓に蓄積すると、時間が経つにつれて肝臓の炎症や重度の^{はんこん} 瘢痕をもたらすおそれがあります¹¹。MASH とともに生きる人々は、初期段階では特異的な症状がほとんど、または全く認められないため、それによりしばしば診断の遅れにつながります¹²。米国では約 20 人に 1 人が MASH を有し²、MASH の症例の約 20%が肝硬変に進行すると推定されています¹³。MASH は米国の成人における肝硬変の主要原因であり、MASH 関連の肝硬変は米国における肝移植の適応の第 2 位となっています¹⁴。

*Wegovy®の適応症は、日本で製造販売承認を得ているウゴビー®皮下注の適応症とは異なります。

本資料における「肥満」とは、体格指数 (BMI) 30 kg/m²以上を「肥満」(BMI 25 kg/m²以上30 kg/m²未満は「過体重」) 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、BMI 25 kg/m²以上のものが「肥満」と定義され、また日本における「肥満症」は、肥満があり、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と定義されています。

***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・股関節・手指関節、変形性脊椎症)
11. 肥満関連腎臓病

参照資料:

1. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *New Eng J Med*. 2025;392(17). doi:10.1056/NEJMoa2413258
2. Younossi ZM, Mangla KK, Chandramouli AS, et al. Estimating the economic impact of comorbidities in patients with MASH and defining high-cost burden in patients with noncirrhotic MASH. *Hepatol Commun*. 2024;8:e0488. doi:10.1097/HC9.0000000000000488
3. Fichez J, Mouillot T, Vonghia L, et al. Non-invasive tests for fibrotic MASH for reducing screen failure in therapeutic trials. *JHEP Reports*. 2025;7(4):101351. doi:10.1016/j.jhepr.2025.10135
4. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, et al. AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2023;165:1080-1088. doi:10.1053/j.gastro.2023.06.013
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
6. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, et al. Semaglutide 2.4 mg in participants with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: baseline characteristics and design of the phase 3 ESSENCE trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;10:18331. doi:10.1111/apt.18331
7. Wegovy® (semaglutide) injection [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.

8. Ilan Y. Analogy between non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypertension: a stepwise patient-tailored approach for NASH treatment. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31:296-304. doi:10.20524/aog.2018.0248
9. Tesfay M, Goldkamp JW, Neuschwander-Tetri BA. NASH: the emerging most common form of chronic liver disease. *Mo Med*. 2018;115:225-229.
10. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Definition & facts of NAFLD & NASH. Accessed November 7, 2024. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/nafl-d-nash/definition-facts>
12. Allen AM, Charlton M, Cusi K, et al. Guideline-based management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the primary care setting. *Postgrad Med*. 2024;136:229-245. doi:10.1080/00325481.2024.2325332
13. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020;323:1619. doi:10.1001/jama.2020.5249
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431

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に本社を置く世界有数のヘルスケア企業です。私たちのパーパスは、糖尿病で培った知識や経験を基に、変革を推進し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77,400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)