ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

2.4 非臨床試験の概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 3
略語一覧 4
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概要 5
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理作用 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 7
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.4 毒性試験 7
2.4.5 総合的考察及び結論 9

表目次

ページ

表 2.4-1　薬効薬理試験の概要 6
表 2.4-2　主要な毒性試験における動物とヒトとの曝露量比 8

略語一覧

ALT	:	Alanine transaminase（アラニントランスアミナーゼ）
AST	:	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CDAA-HFD	:	Choline deficient L-amino acid defined high fat diet（コリン欠乏 L-アミノ酸制限高脂肪食）
GAN DIO-NASH	:	Gubra Amylin NASH diet-induced obesity non-alcoholic steatohepatitis（Gubra Amylin NASH 食誘導肥満非アルコール性脂肪肝炎）
GLP-1	:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
MASH	:	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis（代謝機能障害関連脂肪肝炎）
MCP-1	:	Monocyte chemoattractant protein-1（単球走化性タンパク-1）
NASH	:	Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
TNFα	:	Tumour necrosis factor α（腫瘍壊死因子 α）

2.4　非臨床試験の概括評価

セマグルチドは長時間作用型ヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であり、オゼンピック、ウゴービ（皮下注射製剤）及びリベルサス（経口製剤）の商品名で米国、欧州、日本その他複数の国や地域で製造販売承認されている。セマグルチドは、オゼンピックとして米国で 2017 年 12 月、欧州で 2018 年 2 月に初めて承認された。本邦では、オゼンピック皮下注 2mg ならびにオゼンピック皮下注 0.25mg SD、0.5mg SD 及び 1.0mg SD がそれぞれ 2018 年 3 月及び 2020 年 3 月に承認され、また、リベルサス錠 3mg、7mg 及び 14mg が 2020 年 6 月に、ウゴービ皮下注 0.25mg SD、0.5mg SD、1.0mg SD、1.7mg SD 及び 2.4mg SD が 2023 年 3 月に、ウゴービ皮下注 0.25mg ペン 1.0MD、0.5mg ペン 2.0MD、1.0mg ペン 4.0MD、1.7mg ペン 6.8MD、2.4mg ペン 9.6MD が 2025 年 1 月に承認された。オゼンピック及びリベルサスの適応症は 2 型糖尿病であり、ウゴービの適応症は肥満症である。

本非臨床試験の概括評価は、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）患者（ただし肝硬変を除く、中等度から高度に線維化が進行した患者に限る）に対するセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の承認申請を裏付ける資料である。MASH は、以前は非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と呼ばれており、現在、用語の移行が進められている。本申請資料では、MASH と NASH を同義として用い、データの基となる報告書で NASH の用語が使用されている場合は、NASH を用いることとする。

本申請資料は、肥満症に対するウゴービの承認申請資料として作成された非臨床試験の概括評価が基になっている。主な変更点は、NASH に関して新たに実施した動物を用いた薬理試験 2 試験から得られたデータの要約を追記したこと、及び第 3a 相試験の NASH 患者集団のデータに基づき動物とヒトとの曝露量比のデータを更新したことである。加えて、非臨床試験の緒言（Module 2.6.1）、非臨床薬理試験の概要文及び概要表（Module 2.6.2 及び 2.6.3）及び Module 4 の 2 つの報告書を本承認申請資料として含めた。

市販予定製剤は、肥満症を適応症とするウゴービとして既に承認されている製剤となる。そのため、不純物及び添加剤については、ウゴービの最初の承認申請において評価しており、安全性が確認されている。

2.4.1　非臨床試験計画概要

2 型糖尿病を適応症としたセマグルチドの承認申請のために実施した非臨床安全性試験の包括的なデータパッケージは、肥満症及び MASH を適応症とした承認申請の裏付けにもなっている。そのため、MASH の適応症取得を目的とした承認申請のために、セマグルチドの新たな非臨床安全性及び薬物動態試験は実施していない。セマグルチドの非臨床安全性試験の結果は、2 型糖尿病及び肥満症の適応症の承認時に、世界各国の保健当局によって既に審査されている。

2 型糖尿病及び肥満症を適応症とした承認申請のための非臨床試験に加え、MASH の適応症取得を目的とした承認申請のために、NASH マウスモデルを用いて新たに 2 つの薬理試験を実施した。

2.4.2　薬理試験

MASH の適応症取得を目的とした承認申請のために、セマグルチドの効力を裏付ける薬効薬理試験（表 2.4-1）を実施した。

表 2.4-1　　薬効薬理試験の概要

Study type	Administration	Test system/Species
Efficacy pharmacology		
Effect in NASH	*s.c.*	GAN DIO-NASH mouse
	s.c.	CDAA-HFD mouse

Abbreviations: CDAA: choline-deficient amino acid-deficient; DIO: Diet induced obese; GAN: Gubra Amylin NASH; HFD: High fat diet; NASH: non-alcoholic steatohepatitis; s.c.: subcutaneous.

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

NASH に対する効果

NASH に対するセマグルチドの効果については、十分に研究されている 2 つの NASH マウスモデル、すなわち、代謝機能不全によって NASH が進行する Gubra Amylin NASH 食誘導肥満非アルコール性脂肪肝炎（GAN DIO-NASH）モデル、及びコリン欠乏に伴う超低比重リポ蛋白の輸送の阻害により NASH が進行するコリン欠乏 L-アミノ酸制限高脂肪食（CDAA-HFD）モデルを用いて評価した。肝組織所見における改善に示されるように、セマグルチドは両方のモデルで、肝組織における脂肪沈着を減少させ、NASH の疾患活動性及び肝線維化を改善した。まとめると、薬理試験のデータから複数の NASH 関連エンドポイントに対してセマグルチドが有効であることが示された。セマグルチドは循環血中の肝障害マーカー〔アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）〕のみならず炎症マーカー〔腫瘍壊死因子 α（TNFα）及び単球走化性タンパク-1（MCP-1）（MCP-1、CDAA-HFD モデルで測定せず）〕を低下させた。肝臓では、セマグルチドは脂質の蓄積を減少させ、GAN DIO-NASH モデルにおいてトリグリセリド及びコレステロールを低下させた。免疫組織化学染色及びフローサイトメトリー法により評価した肝臓の炎症、ならびに肝線維化のバイオマーカーは、両モデルにおいてセマグルチド投与後に抑制が認められた。これらのデータをみると、CDAA-HFD モデルでは、セマグルチドの投与が（予想されたとおり）肝脂質へ影響を与えなかったことから、NASH に対するセマグルチドの有益な効果は、肝脂質の除去だけによるものではないと考えられ、セマグルチドが複数の異なる機序を通じて NASH を改善させる可能性があることを示している。

以上のように、セマグルチドは NASH マウスモデルを用いた試験において、NASH の主要な特徴である肝脂肪化、炎症及び線維化などの臨床的に意義のある複数のエンドポイントを改善した。

要約すると、薬理試験では、複数の動物モデルにおいて NASH 関連エンドポイントに対してセマグルチドが有効であることが示された。NASH に対する有益な効果には、ALT、AST、TNFα などの肝障害マーカー及び炎症マーカーの低下が含まれる。

2.4.2.2　副次的薬理作用

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.3 薬物動態試験

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.4 毒性試験

新たな試験は実施していない。NASH 患者を対象とした第 3 相試験（4553 試験）で得られたデータに基づいて、動物とヒトとの曝露量比のデータを更新した。

最大推奨臨床用量（2.4 mg/週）を投与したときの曝露量との比較

主要な毒性試験で投与したすべての用量について、試験終了時に測定したセマグルチドの曝露量を表 2.4-2 に示し、日本人 NASH 患者に最大推奨臨床用量である 2.4 mg/週を投与したときの定常状態における曝露量と比較した。NASH 患者におけるヒトでの曝露量は、NASH 患者を対象とした第 3 相 ESSENCE 試験（4553 試験）で得られたデータの母集団薬物動態モデリング解析により推定した。詳細は、Phase 3 [4553] modelling report（Module 5.3.3.5）に示す。

比較できるように、表 2.4-2 には日本人肥満症患者集団に基づくヒトでの曝露量データ及び曝露量比（ウゴービ 2.4 mg/週）も含めた。日本人 NASH 患者に 2.4 mg/週を投与したときの血漿中曝露量の平均値は、日本人肥満症患者における曝露量と大きな差はなかったが、わずかに高かった（それぞれ、98 nmol/L 及び 85 nmol/L、表 2.4-2）。血漿中曝露量の平均値のわずかな差は、両患者集団の体重の差によるものと考えられ、臨床的意義はないと考えられる。

表 2.4-2　　主要な毒性試験における動物とヒトとの曝露量比

Species, Study type and Dose	C_{max}	$AUC_{tau,steady\ state}$ (h * nmol/L)	$C_{average}$ [a] (nmol/L)	Exposure multiple [b] Obesity	Exposure multiple [b] NASH
Human (NASH, Japanese) – 2.4 mg/week [c]	Not available	16,460	98	1.2	-
Human (Obesity, Japanese) – 2.4 mg/week (Wegovy)	Not available	14,280	85	-	0.9
Repeated Dose Toxicity					
Rat, 26-week (207377)					
0.60 mg/kg/day (NOAEL)	964	18,100	754	9	8
0.13 mg/kg/day	211	3,855	161	1.9	1.6
0.03 mg/kg/day	48	902	38	0.4	0.4
Monkey, 52-week (207288)					
0.36 mg/kg/twice-weekly	1,115	54,700	760	9	8
0.06 mg/kg/twice-weekly (NOAEL)	169	9,235	128	1.5	1.3
0.01 mg/kg/twice-weekly	27	1,460	20	0.2	0.2
Carcinogenicity					
Mouse, 2-year (207362)					
3.0 mg/kg/day (males only)	3,450	39,500	1,646	19	17
1.0 mg/kg/day	882	11,435	476	6	5
0.3 mg/kg/day	235	3,085	129	1.5	1.3
0.1 mg/kg/day (females only)	84	1,110	46	0.5	0.5
Rat, 2-year (207363)					
0.1 mg/kg/day	184	3,815	159	1.9	1.6
0.025 mg/kg/day	28	641	27	0.3	0.3
0.01 mg/kg/day	18	293	12	0.1	0.1
0.0025 mg/kg/day	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Reproductive and development toxicity					
Rat, Embryo-Foetal Development (207361) [d]					
0.09 mg/kg/day	48.5	735	31	0.4	0.3
0.03 mg/kg/day	15.4	247	10	0.1	0.1
0.01 mg/kg/day (NOAEL)	6.6	82.9	3	0.04	0.03
Rabbit, Embryo-Foetal Development (207360) [e]					
0.0075 mg/kg/day	73.6	1,530	64	0.8	0.7
0.0025 mg/kg/day	9.9	208	9	0.1	0.09
0.0010 mg/kg/day (NOAEL)	1.5	20.2	1	0.01	0.01
Monkey, Embryo-Foetal Development (208486) [f]					
0.15 mg/kg/twice-weekly	625	30,000	417	5	4
0.075 mg/kg/twice-weekly	224	10,400	144	1.7	1.5
0.015 mg/kg/twice-weekly (NOAEL)	42.1	2,000	28	0.3	0.3
Monkey, Pre- and Postnatal Development (210061) [g]					
0.15 mg/kg/twice-weekly	349	14,400	200	2	2
0.075 mg/kg/twice-weekly	166	6,720	93	1.1	0.9
0.015 mg/kg/twice-weekly (NOAEL)	29	1,320	18	0.2	0.2
Rat, Juvenile Toxicity (214479)					
0.6 mg/kg/day (NOAEL)	770	15,000	625	7	6
0.13 mg/kg/day	191	3,610	150	1.8	1,5
0.02 mg/kg/day	27	456	19	0.2	0.2

Abbreviations: BLQ: Below limit of quantification, NOAEL: No observed adverse effect level

[a] $C_{average}$ = AUC_{tau}/tau e.g. $AUC_{0\text{-}168h}$/168h in humans

[b] Exposure multiples calculated as: $C_{average}$ in animals/$C_{average}$ in humans at steady state

[c] Geometric mean estimate for $AUC_{0\text{-}168h,ss}$ at 2.4 mg/week of semaglutide in NASH subjects (Phase 3 [4553] modelling report (M 5.3.3.5))

[d] Average exposure of Gestation Day 6 (GD6) and GD17 (animals in steady state from GD6 and onwards)

[e] Exposure on GD19; [f] Exposure on GD 50; [g] Exposure on GD 140

2.4.5　総合的考察及び結論

セマグルチドはマウスを用いて新たに実施した薬理試験において、NASH の主要な特徴である肝脂肪化、炎症及び線維化などに関連した臨床的に意義のある複数のエンドポイントを改善した。