ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 5
略語及び定義一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 目標とする適応症及び薬理学的分類 9
2.5.1.2 非アルコール性脂肪肝炎を適応とするセマグルチド 9
2.5.1.3 メディカルニーズ及び開発の根拠 10
2.5.1.3.1 非アルコール性脂肪肝炎 10
2.5.1.3.2 メディカルニーズ 12
2.5.1.4 臨床開発プログラム 12
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 臨床薬理評価の基盤 16
2.5.3.2 薬物動態 16
2.5.3.2.1 肝機能が正常な被験者又は肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態 17
2.5.3.2.2 用量比例性 17
2.5.3.2.3 母集団薬物動態及び共変量の影響 17
2.5.3.3 薬力学的作用 19
2.5.3.4 心室再分極 20
2.5.3.5 曝露－反応解析 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 臨床的有効性の評価の基盤 22
2.5.4.1.1 目的及びエンドポイント 22
2.5.4.1.2 解析対象集団、観察期間、estimand 及び統計的考察 24
2.5.4.2 試験対象集団 25
2.5.4.2.1 投与被験者数 25
2.5.4.2.2 被験者の内訳 26
2.5.4.2.3 試験対象集団の特性 27
2.5.4.3 肝組織学的所見及び肝関連のパラメータに対する効果 29
2.5.4.3.1 肝組織学的所見 29
2.5.4.3.1.1 プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント 31
2.5.4.3.1.2 肝組織学的所見に関連する補足的セカンダリーエンドポイント 33
2.5.4.3.2 画像検査に基づく肝硬度及び肝脂肪量 33

2.5.4.3.3 AI による組織学的所見の評価 34
2.5.4.3.4 肝関連のバイオマーカー 35
2.5.4.4 心血管代謝パラメータに対する効果 36
2.5.4.4.1 体重 37
2.5.4.4.2 心血管代謝リスク因子及び心血管リスクに対する影響 38
2.5.4.4.2.1 血圧に対する効果 38
2.5.4.4.2.2 血中脂質プロファイル 39
2.5.4.4.2.3 全身性炎症 39
2.5.4.4.2.4 NASH のリスクのある被験者でのセマグルチド 2.4 mg による心血管リスクの低下 40
2.5.4.4.3 血糖 40
2.5.4.5 患者報告アウトカムに対する効果 41
2.5.4.6 各サブグループにおける肝組織学的所見に対する効果 41
2.5.4.7 推奨用法・用量に関する解析 45
2.5.4.7.1 用量－反応関係 45
2.5.4.7.2 曝露－反応関係 45
2.5.4.8 効果の持続 45
2.5.5 安全性の概括評価 47
2.5.5.1 臨床的安全性の評価の基盤 47
2.5.5.1.1 安全性データの評価方法 47
2.5.5.1.2 安全性解析データセット 48
2.5.5.2 安全性評価 48
2.5.5.2.1 データ収集 48
2.5.5.2.2 注目すべき安全性領域 48
2.5.5.3 全体的な安全性及び忍容性プロファイル 49
2.5.5.4 死亡 49
2.5.5.5 注目すべき安全性領域 50
2.5.5.5.1 肝障害（薬剤性肝障害を含む） 52
2.5.5.5.2 胆嚢関連障害 53
2.5.5.5.3 低血糖 54
2.5.5.6 その他の安全性評価 55
2.5.5.6.1 臨床検査の結果 55
2.5.5.6.2 バイタルサイン 55
2.5.5.6.3 妊婦及び授乳婦への投与 55
2.5.5.6.4 過量投与及び乱用 55
2.5.5.7 各サブグループにおける安全性及び忍容性プロファイル 56
2.5.5.8 肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg との比較 57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 58
2.5.6.1 疾患領域 58

2.5.6.1.1 非アルコール性脂肪肝炎 58
2.5.6.1.2 現在の治療 59
2.5.6.2 ベネフィット 60
2.5.6.2.1 肝組織学的所見の改善及び他の肝臓に対する効果 60
2.5.6.2.2 心血管代謝リスク因子及び心血管リスクの改善 60
2.5.6.2.3 血糖コントロールの改善 61
2.5.6.3 リスク 61
2.5.6.3.1 全体的な安全性及び忍容性 61
2.5.6.4 エビデンスの強さ 62
2.5.6.5 ベネフィ　トーリスク評価 63
参考文献 64

図目次

ページ

図 2.5.3-1 試験別のセマグルチドの個々の曝露量（平均値）－4553 試験（Part 1）、4492 試験及び 4296 試験 18
図 2.5.3-2 セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－4553 試験（Part 1）、4492 試験及び 4296 試験 19
図 2.5.3-3 プライマリーエンドポイント－セマグルチドの投与によるレスポンダーの割合－72 週－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験 21
図 2.5.4-1 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失－72 週におけるレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim） 30
図 2.5.4-2 NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善－72 週におけるレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim） 30
図 2.5.4-3 肝線維化の改善を伴う NASH の消失－72 週におけるレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim） 31
図 2.5.4-4 体重－ベースラインから 72 週の相対変化率－4553 試験（Part 1）－FAS（interim） 38
図 2.5.4-5 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失－72 週でのサブグループ別のレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim） 43
図 2.5.4-6 NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善－72 週でのサブグループ別のレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim） 44
図 2.5.5-1 注目すべき安全性領域別の有害事象：on-treatment 観察期間〔4553 試験、SAS（interim）〕 50

表目次

ページ

表 2.5.1-1 本承認申請の裏付けとなる NN9931 プログラムに含まれる臨床試験 13
表 2.5.4-1 4553 試験及び 4296 試験における投与被験者数 26
表 2.5.4-2 人口統計学的特性及びベースライン特性－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験 28
表 2.5.4-3 プライマリーエンドポイントの結果－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験 32
表 2.5.4-4 検証的セカンダリーエンドポイントの結果－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験 32
表 2.5.4-5 肝組織学的所見に関連する補足的セカンダリーエンドポイント－4553 試験（Part 1） 33
表 2.5.4-6 肝画像に基づく補足的セカンダリーエンドポイント－72 週－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験 34
表 2.5.4-7 ALT 及び AST－ベースラインから 72 週までの変化率－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験 35
表 2.5.4-8 血中脂質－ベースラインから 72 週までの変化率－4553 試験（Part 1） 39

略語及び定義一覧

AACE	:	American Association of Clinical Endocrinologists（米国臨床内分泌学会）
AASLD	:	American Association for the Study of Liver Diseases（米国肝臓学会議）
ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AI	:	Artificial Intelligence（人工知能）
ALT	:	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	:	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	:	Area under the curve（曲線下面積）
BMI	:	Body mass index（体容量指数）
CAP	:	Controlled attenuation parameter
C_{avg}	:	Average concentration in a dosing interval, at steady state（定常状態の 1 回の投与間隔における平均濃度）
CFR	:	Code of Federal Regulation（米国連邦規則集）
CI	:	Confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	Maximum concentration（最高血中濃度）
CRN	:	Clinical Research Network
DILI	:	Drug-induced liver injury（薬剤性肝障害）
DPP-4	:	Dipeptidyl peptidase 4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）
EASL	:	European Association for the Study of the Liver（欧州肝臓学会）
EDP	:	estimated difference in responder proportions〔レスポンダーの割合の差（推定値）〕
ELF	:	Enhanced liver fibrosis
EMA	:	European Medicinal Agency（欧州医薬品庁）
F	:	Fibrosis stage（肝線維化ステージ）
FAS	:	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FAST	:	FibroScan aspartate aminotransferase（FibroScanーアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
FDA	:	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIB-4	:	fibrosis-4
GGT	:	Gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
GLP-1	:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HA	:	Hyaluronic acid（ヒアルロン酸）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン）
HDL	:	High-density lipoprotein（高比重リポタンパク）
HOMA-IR	:	Homeostatic model assessment of insulin resistance
hsCRP	:	High sensitive C-reactive protein（高感度 C 反応性タンパク）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
ID	:	Identification（識別番号）
LDL	:	Low-density lipoprotein（低比重リポタンパク）
MACE	:	Major adverse cardiovascular event（主要な心血管イベント）
MASH	:	Metabolic dysfunction associated steatohepatitis（代謝機能障害関連脂肪肝炎）
MASLD	:	Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
MELD	:	Model for end-stage liver disease
MRE	:	Magnetic resonance elastography（磁気共鳴エラストグラフィ）
MRI	:	Magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）
MRS	:	Magnetic resonance-based spectroscopy（磁気共鳴スペクトロスコピー）
NAFLD	:	Non-alcoholic fatty liver diseases（非アルコール性脂肪性肝疾患）

NAS	:	NAFLD activity score
NASH	:	Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪肝炎）
NFS	:	NAFLD fibrosis score
NIT	:	Non-invasive test（非侵襲的検査）
OD	:	Once daily（1 日 1 回）
OW	:	Once weekly（週 1 回）
PIIINP	:	Procollagen III amino-terminal peptide（III 型プロコラーゲン N 末端ペプチド）
PK	:	Pharmacokinetics（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PRO-C3	:	Pro-collagen 3 peptide（III 型コラーゲン形成マーカー）
PYE	:	Person-years of exposure（曝露人年）
PYI	:	Person-years at risk（リスク人年）
PYO	:	Person-years of observation（観察人年）
QOL	:	Quality of life（生活の質）
QTc	:	Corrected QT interval（補正した QTc 間隔）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
SAS	:	Safety analysis set（安全性解析対象集団）
SDD	:	Single dose device
SF-36	:	Short Form-36
SGLT2	:	Sodium glucose cotransporter 2（ナトリウム・グルコース共輸送体 2）
T2D	:	Type 2 diabetes（2 型糖尿病）
TE	:	Transient elastography
TFL	:	Tables, figures and listings（表、図及び一覧表）
TIMP-1	:	Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1（組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1）
t_{max}	:	Time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
$t_{1/2}$	:	Elimination half-life（消失半減期）

臨床試験の表記：

ノボ ノルディスク社の臨床開発プログラムは、プロジェクト固有の識別番号で表記する。

- NN9931 = 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム
- NN9536 = 肥満症治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：ウゴービ）
- NN9535 = 2 型糖尿病治療薬としてのセマグルチド 0.5 mg 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与の開発プログラム（販売名：オゼンピック）

NN9931 開発プログラムに含まれる臨床試験は、4 桁の試験番号で表記し、他の開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号と 4 桁の試験番号（例：NN9536-ABCD）で表記する。

臨床開発プログラムのすべての試験は、利用可能な規制ガイダンスに従って計画及び実施され、さらに医薬品規制調和国際会議（ICH）Good Clinical Practice[1]及び米国食品医薬品局（FDA）21 CFR 312.120[2]に準拠して実施した。

脂肪性肝疾患の病名に関して、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪肝炎（NASH）からそれぞれ代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）及び代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）への用語の移行が開始されている[3]。移行期間中、ノボ ノルディスク社はこれらの用語を互

換性のあるものとして使用する。本概括評価においては、NASH におけるセマグルチドのこれまでの関連文書と合わせ、NAFLD 及び NASH を使用した。

本概括評価に提示する有害事象データ（器官別大分類及び基本語を含む）の原著は英語であり、本文中の日本語翻訳にあたって、国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョン 27.0 を用いた。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 目標とする適応症及び薬理学的分類

本概括評価では、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（以下、セマグルチド 2.4 mg）に対して予定している以下の効能・効果を裏付けるために、収集した臨床データを評価して提示する。

肝硬変を伴わない代謝機能障害関連脂肪肝炎 ただし、中等度又は高度の線維化を有する場合に限る。

セマグルチド 2.4 mg は、NASH 患者の効果的な薬物療法の選択肢の 1 つとなることにより、深刻なアンメットメディカルニーズに対応できる可能性がある（2.5.1.3 項）。

セマグルチドは、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬に分類される GLP-1 アナログであり、ヒト GLP-1 と 94%のアミノ酸配列の相同性を示す。半減期を約 1 週間に延長させるため、セマグルチドのペプチド骨格に脂肪酸を結合させることにより、血漿中セマグルチドの分解を遅延させ、結果として腎クリアランスを低下させている。さらに、ペプチド骨格の構造を修飾することによって、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による分解に対して安定性を向上させ、セマグルチドとアルブミンとの結合を促進する。

肥満症及び 2 型糖尿病の治療におけるセマグルチドの臨床使用経験は豊富にある。セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（販売名：ウゴービ）は、複数の国と地域において肥満症／体重管理の適応で承認されている[4-6]。米国[4]、カナダ[7]及びその他のいくつかの国では、ウゴービは心血管リスクの低下の適応でも承認されている。セマグルチド 0.5 及び 1.0 mg 週 1 回皮下投与（販売名：オゼンピック）は、日本を含む様々な国で 2 型糖尿病の治療薬として承認されており[8-10]、米国では心血管系疾患を有する 2 型糖尿病患者における心血管リスクの低下の適応でも承認されている。経口セマグルチド 1 日 1 回投与（販売名：リベルサス）は 2 型糖尿病の治療薬として承認されている[11-13]。

体内でのセマグルチドの作用は、GLP-1 受容体の特異的な活性化を介したものであり、その特性は十分に明らかにされている[14]。内因性 GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬はいずれも、満腹感及び飽満感をもたらし、空腹感を抑制することでエネルギー摂取量を低下させ、体重を低下させる[14]。セマグルチドの臨床試験では、プラセボと比較して、自由裁量の食事時のエネルギー摂取量の減少、食行動のコントロールの改善、食事に対する渇望の低下（乳製品や味の濃い食品）、甘い食べ物への欲求の減少、高脂肪食品に対する嗜好の低下が示されている[14-18]。エネルギー摂取量減少の機序についてはよく研究されており、膵臓、ならびに満腹感及び食欲を調節する脳の領域に発現する GLP-1 受容体が関与している[14, 19, 20]。セマグルチドは、血中グルコース濃度依存的にインスリンの分泌を促進させ、グルカゴンの分泌を抑制させることにより血糖値を下げる[14]。

また、GLP-1 受容体は、心臓、血管、腎細胞及び免疫系の細胞にも発現する[14]。しかしながら、肝細胞上での GLP-1 受容体の発現は確認されていない[21]。

2.5.1.2 非アルコール性脂肪肝炎を適応とするセマグルチド

完了した第 2 相臨床試験（4296 試験）[22]において、セマグルチドが肝線維化ステージ 1（F1）から F3 の NASH 患者で肝組織学的所見を改善することが示された（2.5.4 項）。4296 試験では、セマグルチドは血中肝酵素〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフ

ェラーゼ（AST）〕ならびに画像に基づく肝硬度及び肝脂肪量の評価など他の非侵襲的検査（NIT）の値を改善した。また、もう 1 つの第 2 相試験（4492 試験）では、代償性肝硬変（F4c）の NASH 患者において肝組織学的エンドポイントで有効性が検証されなかったものの、本被験者集団でセマグルチドを安全に使用できることが示された。以上のことから、第 3 相試験である 4553 試験（ESSENCE 試験）では、F2～F3 の NASH 患者を対象とした。これは、線維化ステージが F2 以上の NASH 患者に対して薬物療法を推奨する海外規制当局のガイダンス [23, 24]に従っている。

GLP-1 受容体の肝細胞での発現は確認されていない。よって、肝臓に対するセマグルチドの効果は間接的なものであり、主に、代謝因子の改善 [21]（体重減少 [25]、血圧低下 [25]及び炎症抑制 [26, 27]）、ならびに糖及び脂質代謝の改善 [25]によるところが大きいと考えられている。

2.5.1.3 メディカルニーズ及び開発の根拠

2.5.1.3.1 非アルコール性脂肪肝炎

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は重篤な進行性肝疾患であり、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の一部である。NASH の発病率は世界的に上昇しているが、NASH に対する認識不足や診断の見落としのために過小評価されている可能性がある。NAFLD の世界的有病率は約 30%と推定され、増加傾向にあり [28]、南アフリカ及び中東で有病率が最も高い [28-30]。全世界の総人口における NASH の有病率は、2019 年のデータ [28]に基づくと 4～7%と推定されている。より最近のデータでは、米国の中年層を対象とした研究で、無症状の NASH の有病率が 14%に上ることが示唆されている [31]。国内 NAFLD/NASH 診療ガイドライン（2020 年）[32]によると、国内の NAFLD の有病率は約 30%と推定され、増加傾向にあるとされている。

NAFLD 患者の約 20%において、脂肪性肝疾患は NASH に進行する [33]。NASH は、肝細胞の 5%以上に脂肪蓄積（脂肪化）がみられ、炎症及び肝細胞傷害（肝細胞風船様変性）を伴うことが特徴で、肝線維化の所見の有無は問わない [34]。NASH が進行すると、線維化による損傷が肝硬変を引き起こす可能性があり、肝硬変は、代償不全性事象、肝不全、肝細胞癌などのさらなる合併症につながる可能性がある [35]。このため、NASH は多くの国で肝移植の主たる原因の 1 つとなっている [36, 37]。

NAFLD/NASH 患者における死亡のリスクは重症度に伴って増加し [38]、NAFLD 患者の死亡原因として最も多いのは心血管系疾患である。NASH が進行するに従って合併症のリスクが上昇するため、NASH の診断が遅れると合併症のリスクが高くなる。高度に線維化が進行した NASH 患者では、肝関連事象が最も頻度の高い合併症となる。NAFLD/NASH と心血管リスク上昇の間には強い相関があり、心血管系疾患は合併症の中で頻度が最も高い [39]。NAFLD/NASH と心血管系疾患では、肥満、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病などいくつかの心血管代謝リスク因子が共通している [29, 40]。

NAFLD 及び NASH は、内臓肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性などの代謝異常と密接に関連しており、肥満や 2 型糖尿病の発症に先立って発症する可能性がある。さらに、NASH 患者において肥満と 2 型糖尿病が存在すると、線維化の進行リスクが高まる [41, 42]。NAFLD に関連する肝疾患と死亡率は、肥満及び糖尿病の有病率の増加、高齢化に伴い、増加し続けると予測される [33]。

NAFLD の有病率は、一般集団よりも肥満者の方が高く、特に高度肥満者では高い（ある推計によると 90%に達する）[43]。肥満者の約 34%が NASH であると考えられている [44]。また、NAFLD 及び NASH

は非肥満者でも発病し、世界的な推定ではNAFLD患者の19%が痩せ型（lean）〔非アジア人では体容量指数（BMI）25 kg/m^{2}未満、アジア人で23 kg/m^{2}未満〕である[45]。日本人NAFLD患者については、約21%が痩せ型（lean）であると推定されている[46]。

最近の世界的なデータによると、2型糖尿病患者の約66%がNASHを発症しており、そのうち41%が進行した肝線維化を併発している[47]。

NAFLDとNASHは多因子疾患である。その因子としては、脂質生合成経路の調節異常、酸化ストレス、遺伝的素因、免疫応答の異常、腸内細菌叢の異常（ディスバイオシス）などが挙げられる[35, 48-50]。NAFLDとNASHの病因を、肝脂質蓄積、インスリン抵抗性、炎症、アポトーシス及び肝線維化を介した代謝機能障害の機序と関連付けるエビデンスが増えつつある[51]。

NASHの病理学的特徴としては脂肪化、肝細胞傷害、炎症及び様々な程度の肝線維化などが挙げられる[35, 52]。NASHの発症においては、肝細胞の脂肪毒性と免疫介在性炎症が重要な役割を担っている[35, 53]。肝脂肪化は、脂肪毒性や酸化ストレス及び小胞体ストレスなどの細胞ストレスと関連し、肝細胞傷害とアポトーシスを引き起こす。損傷した肝細胞と活性化されたクッパー細胞は、炎症や線維化を引き起こす炎症性サイトカイン及びケモカインを放出すると考えられている[52]。

NASHに特異的な臨床症状はないと考えられ、腹痛や疲労などのNASHの臨床症状は、NASHに完全に特異的なものではなく、バリデーションされた質問票以外での定量化は困難である[54, 55]。そのため、NASHの診断が十分に行われないことがあり、NASH患者が診断される場合、しばしば線維化が進行していたり、疾患進行の後期である肝硬変を有していたりする[56]。したがって、NASHの早期診断が非常に重要であり、これによりNASHとその合併症を管理し[57-59]、NASHの著しい臨床的・経済的負担の一因となる診断の惰性（イナーシャ）を回避することができる。

肝疾患の臨床評価に関する診療ガイドラインでは、線維化の進行を早期発見するため、非侵襲的検査（NIT）の使用を推奨している[34, 60]。NITには、ALT及びAST（肝機能検査）[61]、炎症性サイトカイン[62, 63]、III型コラーゲン形成マーカー（PRO-C3）[64]、Enhanced Liver Fibrosis（ELF）スコア[65, 66]、fibrosis-4（FIB-4）index[67]、NAFLD fibrosis score（NFS）[67]などのバイオマーカーに基づく検査が含まれる。しかしながら、現在、NASH患者を特定したり、疾患の進行を予測したりできる単一のNITは存在しない[68]。画像検査に基づくNITには、磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）[69]やTransient Elastography（TE）[70, 71]〔後者はFibroScan-aspartate aminotransferase（FAST）スコアの一部として使用される[70, 71]〕などがある。

肝生検はNASHの存在を評価する上で確実な診断法である。しかしながら、肝生検は侵襲的で負担が大きく、診断の惰性（イナーシャ）を助長している[54, 72, 73]。一方、臨床試験では、現行の海外規制当局のガイダンスに従って[23, 24]、肝線維化の程度やNASHの疾患活動性の評価などに肝生検が用いられている。肝線維化の組織学的所見は、肝生検の病理専門医による評価により、NASH Clinical Research Network（NASH CRN）の線維化分類に基づいて、F0（肝線維化なし）からF4（肝硬変）に分類される[74]。NASHにおける肝線維化の進行速度は、1ステージにつき7年と推定されている[50]。また、肝線維化は可逆的である[75, 76]。

非肝硬変のNASH患者の治療薬の迅速承認／条件付き承認において、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）により認められているエンドポイントは、「肝線維化の悪化を伴わないNASHの消失」及び「NASHの悪化を伴わない肝線維化の改善」である[23, 24]。これらはサロゲートエン

ドポイントであり、これらの規制当局のガイダンスに基づくと、臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いものとして受け入れられている（以下、「臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いサロゲートエンドポイント」）。よって、大きなアンメットメディカルニーズが存在している場合（2.5.1.3.2 項）、これらのエンドポイントを達成することが、製造販売承認申請による医薬品承認の根拠となる。臨床的ベネフィットの検証は必要であるが、これにより NASH 患者に対して治療薬を早期に提供することができる [77, 78]。

本承認申請の裏付けとして、セマグルチド 2.4 mg の NASH 臨床開発プログラムでは、肝線維化の改善を含む肝組織学的所見の改善をエンドポイントとしており、4553 試験（第 3 相試験）の Part 1 ではプライマリーエンドポイントとしている。

2.5.1.3.2　メディカルニーズ

上記のとおり、NASH は重篤な進行性肝疾患であり、大きな臨床的負担、人的負担、経済的負担を伴う [35, 56, 79]。肝線維化は可逆的であり、NASH は双方向性に変化する可能性があり、NASH の進行を抑制し、場合によっては改善させることも可能と考えられる [80]。

NASH に対する薬物療法の選択肢は少なく（2.5.6.1 項）、新しい治療法の開発に対する喫緊のアンメットニーズが存在している [81]。

過体重は NASH の発症及び肝線維化の進行の重要なリスク因子である。生活習慣への介入により体重減少を達成できる可能性があるが、多くの患者は減少した体重を維持することができない [82, 83]。世界各国の診療ガイドラインでは、臨床医に対して、肥満及び NAFLD 又は NASH を有する患者における心血管代謝に関する健康の促進、ならびに 2 型糖尿病、心血管系疾患及びその他の肥満に起因する症状の治療又は予防を目的とした生活習慣への介入の補助療法として、体重管理を目的とした薬物療法（セマグルチド 2.4 mg などの GLP-1 受容体作動薬が望ましい）を考慮するように推奨している [34, 59, 60]（2.5.6.1 項）。

要約すると、NASH は大きな人的負担及び経済的負担を伴い、効果的な治療選択肢の少ない疾患である。NASH の臨床的負担を軽減するためには、肝線維化やその他の長期的影響のリスクが高い患者を早期に特定し、進行を食い止める、又は改善させることが極めて重要である。NASH の有病率は急激に増加しており、NASH による高い合併症発症率と死亡率を低下させるためには治療が不可欠である。

2.5.1.4　臨床開発プログラム

現在、セマグルチドの NASH のための臨床開発プログラム（NN9931）が世界各国で実施されている。第 3 相試験（4553 試験）を含む、本承認申請の裏付けとなる臨床開発プログラムにおける臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。本承認申請では、ピボタル試験である 4553 試験の 72 週の中間評価、すなわち 4553 試験の Part 1 のデータが基盤となっている。さらに、もう 1 つのピボタル試験である第 2 相用量設定試験（4296 試験）及び 2 つの補助的試験（4381 試験及び 4492 試験）のデータも基盤となっている。

表 2.5.1-1　本承認申請の裏付けとなる NN9931 プログラムに含まれる臨床試験

試験 ID NASH 患者集団	被験者数 [a]	概要
臨床薬理試験		
4381 試験 NAFLD （参考資料）	67 例	肝硬度上昇を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象として、磁気共鳴エラストグラフィに基づく肝線維化に対するセマグルチド 0.4mg 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討した、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
第 2 相試験		
4296試験 NASH F1-F3 （評価資料）	320 例（NASH F2/F3 230 例を含む） （日本人被験者：41 例）	肝線維化ステージ 1（F1）～F3 の非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者を対象とし、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 mg）のセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した、72 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、6 群並行群間比較、多施設共同試験
4492試験 NASH F4c （参考資料）	71 例	代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象とし、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討した、48 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
第 3 相試験		
4553試験 NASH F2-F3 （評価資料）	800 例 [b] （日本人被験者：116 例） / 1197 例 [b] （日本人被験者：141 例）	F2 又は F3 の NASH 患者を対象とし、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較検討する、240 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設、国際共同試験 4553 試験は、目的の異なる 2 つのパートで構成される： • Part 1：72 週間のセマグルチド治療により、プラセボと比較して肝組織学的所見が改善することを検証する。 • Part 2：240 週間のセマグルチド治療により、プラセボと比較して肝関連事象のリスクが低下することを検証する。 本申請は、4553 試験の中間評価、すなわち Part 1 のデータ及び結果に基づいている。

a：無作為割り付けされた被験者数

b：治験実施計画書に基づくと、4553 試験では 1200 例を無作為割り付けする計画である。データ cut-off date（2024 年 9 月 5 日）までに、1197 例が無作為割り付けされた。本申請は、有効性に関連する解析については、無作為割り付けされた最初の 800 例から得られたデータによる中間評価に基づいており、安全性に関連する評価については、投与されたすべての被験者（1195 例）からデータ cut-off date までに得られたデータに基づいている。

臨床試験の詳細は、2.5.3 項（臨床薬理に関する概括評価）、2.5.4 項（有効性の概括評価）及び 2.5.5 項（安全性の概括評価）に示す。

日本人被験者が参加した 4553 試験及び 4296 試験を評価資料として提出する。また、日本人被験者が参加していない 4381 試験及び 4492 試験は、本申請において重要な情報が含まれるため、参考資料として提出する。

本概括評価に示す解析及び評価には、実施中である 4553 試験の cut-off date（2024 年 9 月 5 日）時点で、ノボ ノルディスク社の臨床データベースに含まれたデータを用いた。

2 型糖尿病（プロジェクト ID：NN9535、販売名：オゼンピック）及び肥満症（プロジェクト ID：NN9536、販売名：ウゴービ）のためのセマグルチドの開発プログラムで得られた非臨床データ及び臨床データも、セマグルチド 2.4 mg の NASH のための本承認申請を支持する。

さらに、本適応症を支持する目的で、セマグルチドの皮下投与の薬理作用を NASH の疾患動物モデルを用いて検討した。

NASH のリスクを有する被験者におけるセマグルチド 2.4 mg の心血管リスクに対する効果の評価にあたっては、ノボ ノルディスク社が実施した無作為割り付け、プラセボ対照、心血管アウトカム試験である EX9536-4388 試験のデータを用いた [84]。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

セマグルチド 2.4 mg の NASH のための臨床開発プログラムは、世界各国の保健当局との協議を経て計画され、実施された。

国内では、第 2 相及び第 3 相試験プログラムならびに承認申請の要件について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と以下の相談を実施した。

- [redacted]相談：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]
- [redacted]相談：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]
- [redacted]相談：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]
- [redacted]相談：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]
- [redacted]相談：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号[redacted]

各相談の議事録を含む PMDA との相談の詳細は、Module 1.5 及び Module 1.13 に含める。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

肥満症に対するセマグルチドの承認維持用量は 2.4 mg である。投与は低用量（0.25 mg/週）から開始して、2.4 mg/週の維持用量に到達するまで 0.5 mg/週、1.0 mg/週、1.7 mg/週と漸増する。

4553 試験では、以下に示すとおり、セマグルチドは DV3396 ペン型注入器（単回投与用ペン型注入器）又は PDS290 ペン型注入器（複数回投与用ペン型注入器）を用いて皮下投与された。

NASH の治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg は、PDS290 ペン型注入器（防腐剤含有製剤）及び DV3396 ペン型注入器（防腐剤非含有製剤）のいずれか、又は両方で提供する予定であるが、利用可能なペン型注入器は、国及び地域によって異なる。

DV3396 ペン型注入器と PDS290 ペン型注入器のセマグルチド製剤の生物学的同等性に関する根拠及び評価方法の詳細は、ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）の Module 2.7.1.1.3 及びウゴービ皮下注 MD 申請資料（肥満症、2025 年 1 月 15 日承認）の Module 2.7.1.1.3 に提示したとおりである。

4553 試験におけるセマグルチド製剤

NASH の臨床開発プログラム（NN9931）において、第 3 相試験（4553 試験）で使用されたセマグルチド製剤、セマグルチド濃度の測定方法及び抗セマグルチド抗体の測定方法については Module 2.7.1 に示す。セマグルチド製剤の概要を以下に示す。

4553 試験では、DV3396 ペン型注入器と PDS290 ペン型注入器を用いてセマグルチド（0.25、0.5、1.0、1.7、2.4 mg/週）が投与された。両ペン型注入器に充填されたセマグルチド溶液の組成は、肥満症で承認されたセマグルチド製剤の組成とそれぞれ同じである（Module 2.7.1、表 2.7.1.1-1）。

4553 試験（Part 1）に基づく共変量の解析により、DV3396 ペン型注入器及び PDS290 ペン型注入器を用いて投与したときのセマグルチドの曝露量は同程度であることが確認された（2.5.3.2.3 項）。注入器ごとのサブグループ解析から、いずれの注入器を用いたセマグルチド製剤の投与も、有効で安全であると考えられた（2.5.4.6 項及び 2.5.5.7 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理評価の基盤

NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理評価は、2 型糖尿病のセマグルチドの臨床開発プログラム（NN9535、販売名：オゼンピック）に基づいた肥満症のセマグルチド 2.4 mg（NN9536、販売名：ウゴービ）の臨床薬理評価で得られた広範な知見を基盤とする。これまでに得られたウゴービ及びオゼンピックの臨床薬理データの要約は Module 2.7.2.1.1.3 に示す。

オゼンピックの臨床開発プログラムの一部として実施した臨床薬理試験（NN9535-3651：単回投与）では、肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態を検討した。本試験で得られた薬物動態の結果の要約は 2.5.3.2.1 項に示す。さらに、NN9535-3616 試験ではセマグルチドの曝露量に対する腎機能障害の影響も検討した（Module 2.7.2.3.1.3.2）。

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床薬理評価は、臨床薬理試験（4381 試験）、第 2 相及び第 3 相試験〔4296 試験、4492 試験及び 4553 試験（Part 1）〕のデータに基づいて行った（表 2.5.1-1）。4296 試験、4492 試験及び 4553 試験では薬物動態評価のためにスパースサンプリングを行った。

4381 試験では、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者 66 例を対象としてセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の薬力学的作用を検討した。したがって、4381 試験のデータは、NAFLD 患者におけるセマグルチドの薬力学的作用の評価を支持するものである（2.5.3.3 項）。

NASH 患者におけるセマグルチド皮下投与の用量比例性の解析には 4296 試験のデータを用いた（2.5.3.2.2 項）。

NASH 患者を対象とした母集団薬物動態解析は、肝生検により診断された F1～F4c の NASH 患者が組み入れられた第 2 相試験（4296 試験及び 4492 試験）ならびに第 3 相試験（4553 試験）に基づいて行った（2.5.3.2.3 項）。4296 試験及び 4553 試験（Part 1）には日本人被験者が含まれた。

NASH 患者におけるセマグルチドの曝露－反応解析には、4553 試験（Part 1）及び 4296 試験（F2～F3 の NASH 患者のみ）のデータを用いた（2.5.3.5 項）。

2.5.3.2 薬物動態

健康被験者、2 型糖尿病患者及び肥満症患者におけるセマグルチド皮下投与時の薬物動態特性は、オゼンピック及びウゴービの臨床開発プログラムにおいて十分に検討されている。薬物動態特性はすべてのサブグループにおいて大きな違いは認められなかった。薬物動態特性を以下に要約する（詳細は Module 2.7.2.1.1.3.1）。

- 得られたデータに基づくと、体重、性別、年齢、人種（日本人を含む）、民族、腎機能障害及び肝機能障害の有無にかかわらず、すべての 2 型糖尿病患者及びすべての肥満症患者において、推奨用法・用量に従ってセマグルチドを投与できることが裏付けられた。
- セマグルチドは、最高血中濃度到達時間（t_{max}）の中央値が 1～3 日、消失半減期（$t_{1/2}$）が約 1 週間であり、週 1 回投与に適した薬物動態特性を有する。
- セマグルチドの未変化体が血漿中の主要物質であり、主に尿及び糞中に排泄される前に代謝された。
- 用量比例性が支持された。

- 母集団薬物動態解析では、体重がセマグルチドの曝露量に影響を与える唯一の内因性民族的要因であり、体重が重いほどセマグルチドの曝露量は小さくなった。
- 臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。
- 様々な程度の腎機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの曝露量は、腎機能が正常な被験者における曝露量と同程度であった。

2.5.3.2.1　肝機能が正常な被験者又は肝機能障害を有する被験者におけるセマグルチドの薬物動態

オゼンピックの開発プログラムの臨床薬理試験（NN9535-3651：単回投与）において、セマグルチドの曝露量に対する肝機能障害の影響を評価した。NN9535-3651 試験におけるセマグルチド皮下投与の用量は 0.5 mg であった。評価方法については Module 2.7.2.1.3.3.3 に示す。

NN9535-3651 試験では、セマグルチド 0.5 mg 単回皮下投与後のセマグルチド濃度（平均値）の推移は、肝機能障害の程度（肝機能障害なし、軽度肝機能障害、中等度肝機能障害、重度肝機能障害）にかかわらず同様であった（Module 2.7.2.3.1.3.1）。よって、セマグルチドの曝露量〔投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）及び最高血中濃度（C_{max}）ともに〕に肝機能障害の程度による臨床的に意味のある違いはみられなかった。また、セマグルチドの血漿タンパク結合能にも肝機能障害の程度による違いはみられなかった。

NN9535-3651 試験の結果から、肝機能障害の有無や程度にかかわらず NASH 患者に対して推奨用法・用量に従ってセマグルチドを投与できることが支持された（2.5.4.7 項）。この結論は、F2～F4c の NASH 患者が組み入れられた 4553 試験及び 4492 試験のデータの母集団薬物動態解析により裏付けられた。

2.5.3.2.2　用量比例性

4296 試験では、曝露量の用量比例性を評価した。評価方法は Module 2.7.2.1.3.3.2 に示す。

用量比例性を評価するためにパワーモデル（$C_{avg} = a \cdot dose^b$）をデータにあてはめた結果、b は 1.07（95%信頼区間：1.00; 1.13）と推定され、NASH 患者において 0.4 mg までのセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与では、薬物動態が用量比例性を示すことが示唆された（Module 2.7.2.3.1.2）。

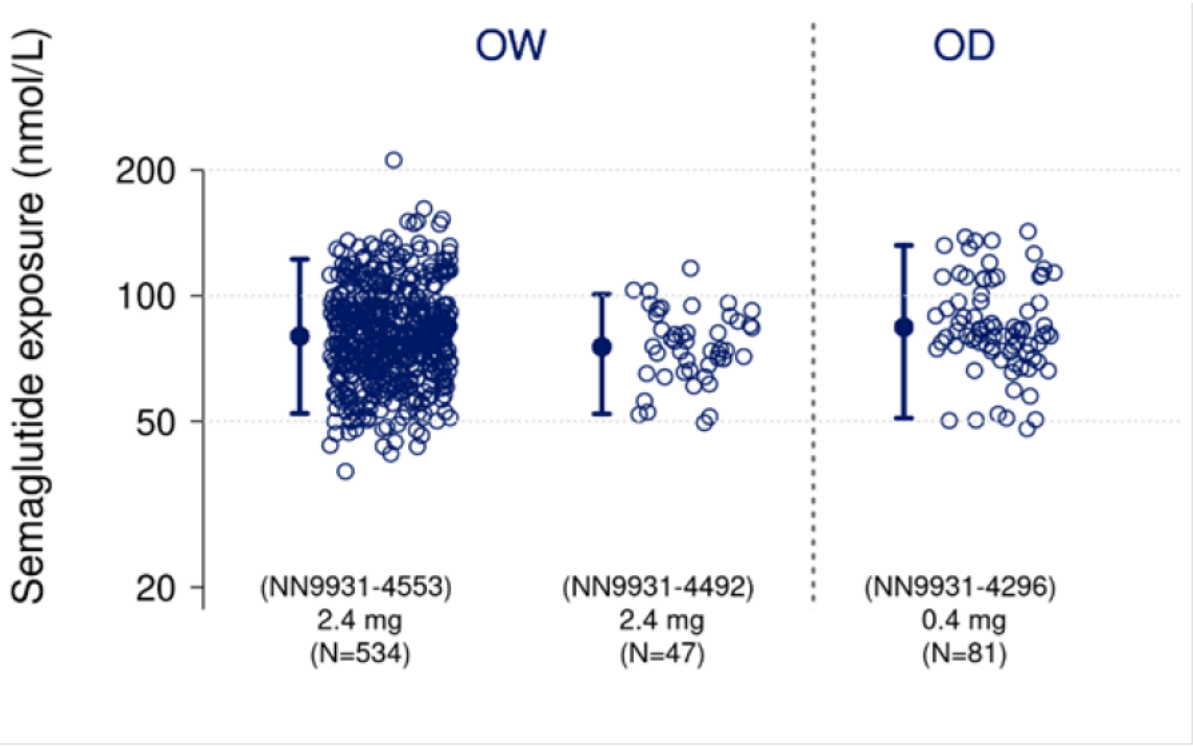
4553 試験（週 1 回投与）は 4296 試験（1 日 1 回投与）と異なる投与方法であるが、NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与は、過体重又は肥満患者におけるセマグルチド週 1 回皮下投与のこれまでの結果、及び 4296 試験におけるセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の結果と同様に用量比例性を示すと予想された（Module 2.7.2.3.1.2）。

2.5.3.2.3　母集団薬物動態及び共変量の影響

4296 試験（F1～F3 の NASH 患者）、4492 試験（F4c の NASH 患者）及び 4553 試験（中間評価、F2～F3 の NASH 患者）のデータに基づいて母集団薬物動態解析を実施した。これらの試験のデータに基づいて、一次吸収及び一次消失を伴う標準的な 1-コンパートメントモデルを用いて、事前に規定した様々な共変量（性別、年齢グループ、人種、民族、ベースラインの体重、NASH の肝線維化ステージ、注入器、腎機能、注射部位、糖尿病の有無）がセマグルチドの曝露量に及ぼす影響を評価した。評価方法の詳細は Module 2.7.2.1.3.3.1 に示す。

モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の曝露量（C_{avg}）の幾何平均値〔曝露量範囲（5 パーセンタイル値～95 パーセンタイル値）〕は 80 nmol/L（52～122 nmol/L）であった。この曝露量範囲（52～122 nmol/L）は、4492 試験におけるセマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与の曝露量範囲（52～101 nmol/L）及び 4296 試験におけるセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与の曝露量範囲（51～132 nmol/L）と大きく重なっていた。これにより、0.4 mg の 1 日 1 回投与の結果を 2.4 mg の週 1 回投与の結果として参照できることが示された（図 2.5.3-1）。

図 2.5.3-1　　試験別のセマグルチドの個々の曝露量（平均値）－4553 試験（Part 1）、4492 試験及び 4296 試験



OW: Once-weekly administration, OD: Once-daily administration, PK: Pharmacokinetic.
Average individual steady-state semaglutide concentrations (C_{avg}) were obtained from the final population PK model. The number of subjects contributing with PK data (open circles) is shown in parenthesis. Filled circles with error bars are geometric mean C_{avg} with 5^{th} and 95^{th} percentiles.

モデルから求めた 4553 試験の F2～F3 の NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲は、肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムの第 3 相試験（NN9536-4374 試験及び NN9536-4373 試験）での 2 型糖尿病を有する過体重又は肥満患者及び 2 型糖尿病を有さない過体重又は肥満患者での曝露量範囲と大きく重なっていた（Module 2.7.2.3.1.1）。

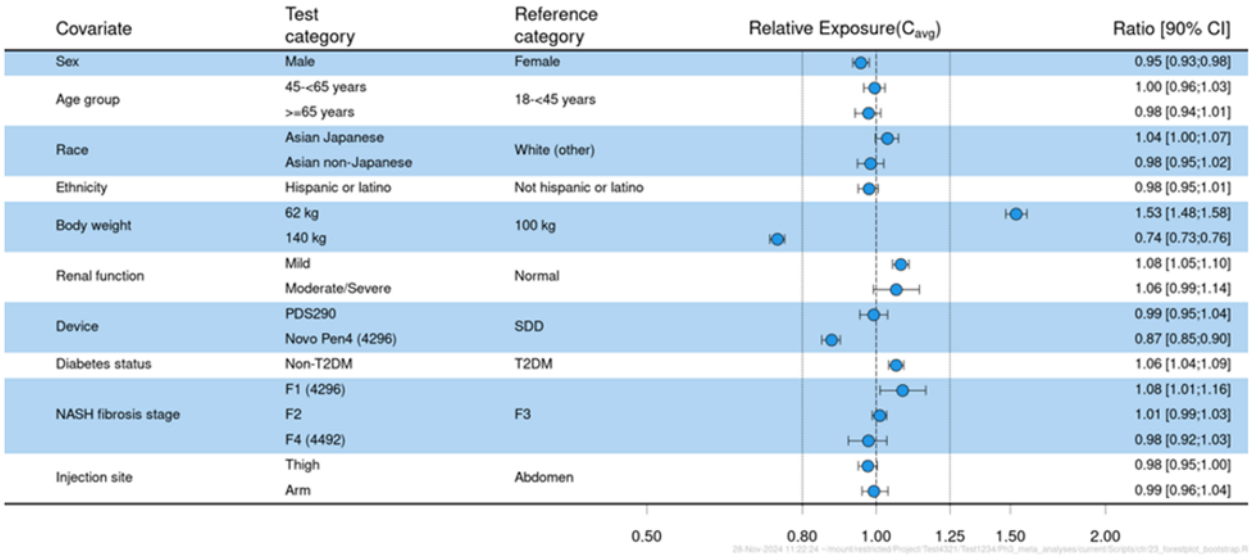
また、モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲は、アジア人（日本人）被験者（68～136 nmol/L）、アジア人（非日本人）被験者（59～117 nmol/L）及び非アジア人被験者（51～115 nmol/L）で重なっていた（Module 2.7.2.3.1.1）。同様に、モデルから求めた 4553 試験におけるセマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲（52～122 nmol/L）は、肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムの日本人被験者及び韓国人被験者を組み入れた第 3 相試験（NN9536-4382 試験）における曝露量範囲（57～111 nmol/L）と大きく重なっていた。

共変量解析

母集団薬物動態解析において、セマグルチドの曝露量に対する事前に規定した共変量の影響を評価した（図 2.5.3-2）。

共変量解析では、肥満症におけるセマグルチド（ウゴービ）の臨床開発プログラムと同様に（2.5.3.2 項）、セマグルチドの曝露量に影響を及ぼす最も重要な共変量は体重であり、体重が重いほど曝露量が小さくなることが示された（図 2.5.3-2）。その他の共変量については、セマグルチドの曝露量への影響はなかった又は小さかった。

図 2.5.3-2　セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－4553 試験（Part 1）、4492 試験及び 4296 試験



SDD: single-dose device, T2D: type 2 diabetes. Data are steady-state, dose-normalised C_{avg} relative to a reference subject profile defined as non-Hispanic or Latino, White female 18-45 years of age, with a body weight of 100 kg, with normal renal function and fibrosis stage F3, dosed with the SDD device in the abdomen and living with T2D. Subjects with fibrosis stage F4c were only present in trial 4492 and subjects with fibrosis stage F1 were only present in trial 4296. The forest plot and column to the right show means and 90% CI of relative exposure. Body weight test categories represent the 5th and 95th percentiles in the data. Vertical lines represent the [0.80; 1.25] limits. Data from trial 4553, trial 4492, and trial 4296.

詳細は Module 2.7.2.3.1.1 に示す。

2.5.3.3　薬力学的作用

セマグルチドの薬力学的作用特性は、オゼンピック及びウゴービの臨床開発プログラムにおいて包括的に評価されている（Module 2.7.2.1.1.3.2）。

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムでは、臨床薬理試験である 4381 試験の NAFLD 患者 66 例においてセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与の薬力学的作用を評価した。評価方法の詳細は Module 2.7.2.1.3.4 に示す。

4381 試験の詳細な結果は、Module 2.7.2.3.2 に示す。4381 試験の全体的な結論は以下のとおりである。

- プラセボと比較して、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与により肝硬度〔磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）により評価〕のベースラインから 48 週までの変化率に統計的に有意な違いは認められなかった。
- プラセボと比較して、セマグルチドにより肝脂肪量、内臓脂肪組織及び腹部皮下脂肪組織、ならびに体重、BMI 及びウエスト周囲長に統計的に有意な減少が認められた。
- セマグルチドの投与は安全で良好な忍容性を示した。セマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

4381 試験の結果より、セマグルチドの皮下投与が NAFLD 及び NASH に対する有効な治療オプションである可能性が支持された。4381 試験で測定された NASH 関連の NIT の一部は、2.5.4.3 項で述べているように、4553 試験及び 4296 試験においても測定された。

2.5.3.4 心室再分極

オゼンピックの臨床開発プログラムの一部として、セマグルチド 1.5 mg を週 1 回皮下投与した NN9535-3652 試験が実施され、セマグルチドの皮下投与は補正した QT（QTc）間隔を延長しないことが示された（Module 2.7.2.1.1.3.3）。

2.5.3.5 曝露－反応解析

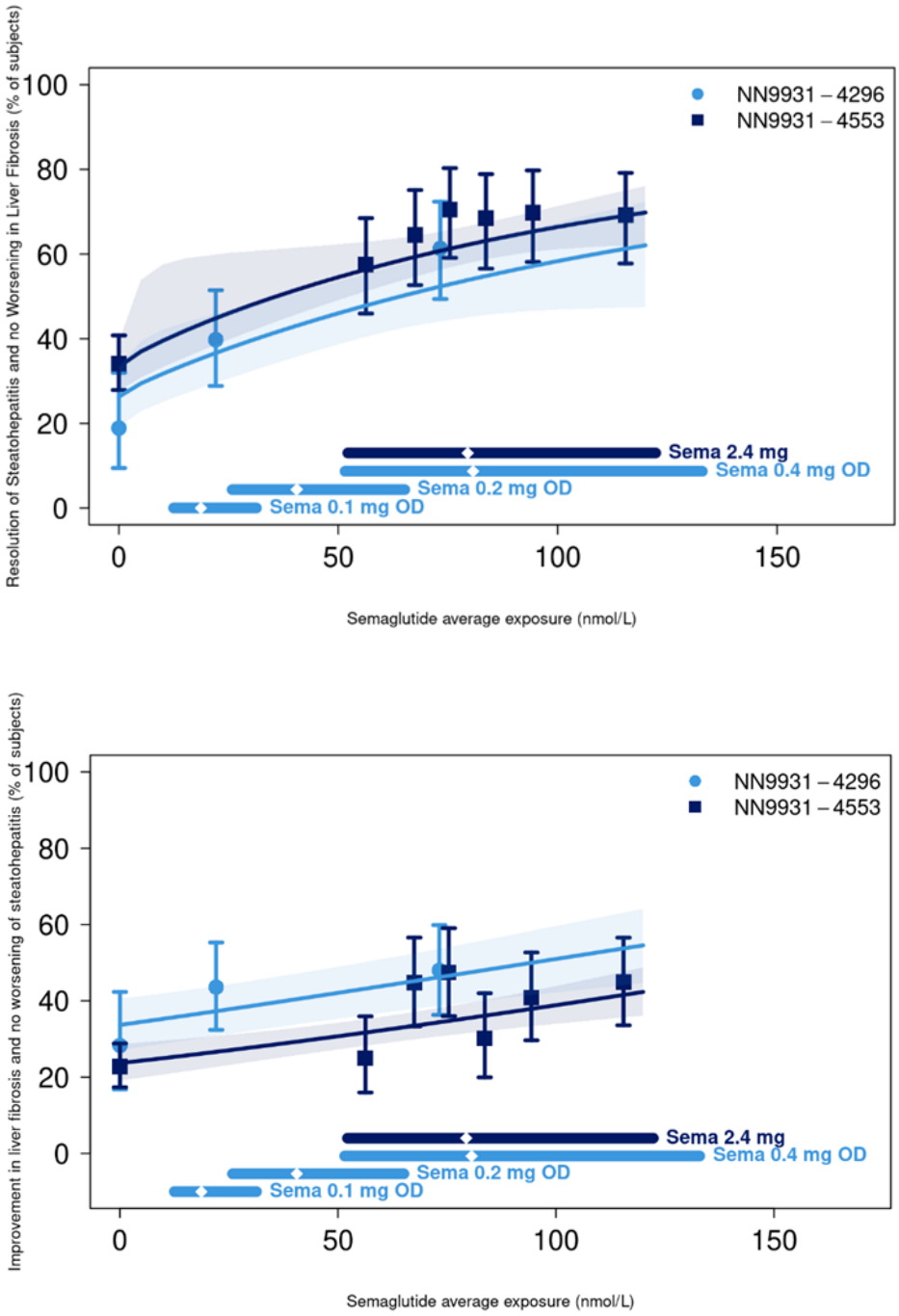
NASH におけるセマグルチド 2.4 mg について、4553 試験（Part 1）及び 4296 試験のデータを用いてプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント（72 週）に関する曝露－反応解析を実施した。この解析では胃腸障害の有害事象の発現についても評価した。胃腸障害の有害事象の発現は、セマグルチドの曝露量に伴って変わることがオゼンピック及びウゴービの臨床開発プログラムで確認されている。曝露－反応解析の方法の詳細は Module 2.7.2.1.3.5 に示す。また、解析結果の概要を Module 2.7.2.3.3 に基づいて以下に示す。

4296 試験及び 4553 試験（中間評価）のデータに基づくと、評価した有効性エンドポイントについて明らかな曝露－反応関係があることが示された。肝組織学的所見の改善及び体重減少に関連するエンドポイントについて、曝露量の増加に伴って効果が大きくなり、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は曝露量の増加に伴ってわずかに高くなった。

プライマリーエンドポイントである「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」において曝露－反応関係が認められ、曝露量の増加に伴いレスポンダーの割合が高くなった（図 2.5.3-3）。曝露－反応関係は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった。

曝露－反応解析及び母集団薬物動態解析（2.5.3.2.3 項）により、日本人被験者及び非日本人被験者のいずれにおいても、NASH に対するセマグルチドの維持用量は 2.4 mg とすることが支持された。

図 2.5.3-3　　プライマリーエンドポイントーセマグルチドの投与によるレスポンダーの割合－72 週－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration.

Upper panel: proportion of subjects with resolution of steatohepatitis and no worsening of fibrosis at week 72.

Lower panel: proportion of subjects with improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis at week 72.

Data are proportion of responders with 95 % CI obtained after 72 weeks of treatment versus exposure expressed as quantiles of C_{avg} (plus placebo at C_{avg} of 0 nmol /L). Missing data in any treatment group was handled by multiple imputation that was informed by data from placebo subjects (x500). The solid line and the shaded area represent the mean and 95% credible interval of the exposure-response model predicted outcome, which are derived from the posterior distribution of the model parameters, being pooled over the completed datasets (x500). Horizontal bars along the x-axes represent median and 90 % exposure ranges for each dose.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 臨床的有効性の評価の基盤

NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床的有効性の概要を、主に 4553 試験（第 3 相試験、Part 1）及び 4296 試験（第 2 相試験）（2.5.1.4 項）の結果に基づいて以下に示す。他の臨床試験の結果も必要に応じて提示する。

本項には、4553 試験（Part 1）及び 4296 試験の肝組織学的所見及び他の肝関連のパラメータ（2.5.4.3 項）、心血管代謝パラメータ（2.5.4.4 項）及び患者報告アウトカム（2.5.4.5 項）に関する主な結果について提示する。肝組織学的所見に関する有効性については、さらに関連する内因性及び外因性民族的要因ごとに評価した（2.5.4.6 項）。用量－反応解析及び曝露－反応解析の概要は 2.5.4.7 項に示す。認められた有効性（効果）の持続に関する考察を 2.5.4.8 項に示す。

評価方法について以下に要約する。治験薬（セマグルチド及びプラセボ）が投与された被験者数、被験者の内訳及び臨床試験への組み入れ時の試験対象集団の特性については、2.5.4.2 項に示す。

4553 試験（試験対象集団：F2～F3 の NASH 患者）及び 4296 試験（試験対象集団：F1～F3 の NASH 患者）の結果を比較しやすくするため、4296 試験の F2～F3 の NASH 患者に対する解析を 4553 試験（Part 1）の解析に用いたものと同じ統計手法を用いて事後的に実施した（Module 2.7.3.1.2 及び Module 2.7.3.3.2）。また、4296 試験における肝組織学的所見に関連するプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの定義は、海外規制当局のガイダンス [23, 24] に従って事前に規定した 4553 試験（Part 1）で用いた定義に合わせた。本項には、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）及びプラセボの事後解析の結果を提示する。セマグルチドの他の用量の結果及び事前に規定した 4296 試験の解析の結果は、4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）〕に提示する。

NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床的有効性の評価の基盤に関する詳細は、Module 2.7.3.1 に示す。

2.5.4.1.1 目的及びエンドポイント

試験の目的

4553 試験は、主要目的の異なる 2 つのパートで構成される。

- Part 1：
  F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝組織学的所見を改善させることを検証する。
- Part 2：
  F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 皮下投与がプラセボと比較して肝関連事象の発現リスクを低下させることを検証する。

4296 試験の主要目的は以下のとおりである。

- 組織学的所見に基づく NASH の消失に対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の効果をプラセボと比較する。

各試験の副次的目的は、Module 2.7.3.1.3.2.1 に示す。

エンドポイント

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験では、米国 FDA[23]及び EMA[24]のガイダンスに従って事前にプライマリーエンドポイントを設定した。

このプライマリーエンドポイントはサロゲートエンドポイントであり、海外規制当局のガイダンス[23, 24]、ならびにレトロスペクティブデータ及びプロスペクティブデータにより、NASH の治療におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いエンドポイントとして受け入れられている（2.5.1.3.1 項）。得られた結果は、4553 試験の Part 2 で確かめられ、Part 1 で示された NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床的ベネフィットを検証し、さらに明らかにする。

4553 試験の Part 1 のプライマリーエンドポイントは以下のとおりである（いずれも 72 週時に評価）。

- 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失
- NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善

「NASH の消失」は、NAFLD Activity Score（NAS）が小葉内炎症スコア 0～1、肝細胞風船様変性スコア 0 と定義し、脂肪化グレードは問わない（NASH CRN の基準[74]に基づく）。「肝線維化」は NASH CRN の線維化分類で 0～4 に分類する。
「肝線維化の改善」は、NASH CRN の線維化分類で 1 ステージ以上の改善と定義する。「NASH の悪化を伴わない」とは、NAS の肝細胞風船様変性、小葉内炎症又は脂肪化のスコアがベースラインから増加していないことと定義する。

4296 試験のプライマリーエンドポイントは以下のとおりである。

- 72 週での肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失

「NASH の消失」は、NASH CRN の基準では「炎症細胞の軽度残存のみ（0～1）かつ風船様変性なし（0）」と定義され、2 名の独立した病理医（中央診断）による盲検下での総合的な評価に基づき診断される。
「肝線維化の悪化」は、Kleiner 線維化分類の 1 ステージ以上の悪化と定義する。
本概括評価での評価にあたって、統計解析手法の変更を行った（2.5.4.1 項）。

NASH 患者におけるセマグルチドの治療効果をさらに明らかにするため、いずれの試験においても検証的セカンダリーエンドポイントが設定され、評価された。

4553 試験の Part 1 の検証的セカンダリーエンドポイントは以下のとおりである（いずれも 72 週時に評価）。

- 体重の変化率（%）
- 肝線維化の改善を伴う NASH の消失
- SF-36「体の痛み」スコアの変化量

「NASH の消失」は、NAS が小葉内炎症スコア 0～1、肝細胞風船様変性スコア 0 と定義し、脂肪化グレードは問わない（NASH CRN の基準[74]に基づく）。「肝線維化の改善」は、NASH CRN の線維化分類で 1 ステージ以上の改善と定義する。

4296 試験の検証的セカンダリーエンドポイントは以下のとおりである。

- 72 週での NASH の悪化を伴わない線維化の 1 ステージ以上の改善

「NASH の悪化」は、NASH CRN[74]の基準に基づき、小葉内炎症又は風船様変性が 1 ステージ以上悪化した場合と定義する。
本概括評価での評価にあたって、エンドポイントの定義及び統計解析手法の変更を行った（2.5.4.1 項）。

プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントは、いずれの試験においてもデータベースロック前に完成した統計解析計画書において事前に規定した。これらのエンドポイントの統計解析では多重性を制御した。

4553 試験及び 4296 試験では、補足的セカンダリーエンドポイント及び探索的エンドポイントが設定され、評価された。その概要は Module 2.7.3.1.3.2.3 に提示する。

4553 試験の Part 2（実施中）では、本試験の Part 1 でプライマリーエンドポイントにより示された臨床的ベネフィットを、以下の事前に規定した複合プライマリーエンドポイントにより検証し、明らかにする。

- 240 週における肝硬変を伴わない生存

  肝硬変を伴わない生存は、以下の肝関連事象のいずれも発生していないことと定義する：組織学的所見に基づく肝硬変への進展、あらゆる原因による死亡、肝疾患に関連する Model for End-stage Liver Disease（MELD）スコア≧15、肝移植又は非代償性肝硬変イベント〔利尿薬、穿刺排液又は経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術による治療を要する腹水、腹水の分析により特定された特発性細菌性腹膜炎（腹水中の多形核白血球数≧250/mm^3 又は腹水細菌培養陽性）又は特発性細菌性腹膜炎と一致する臨床評価、West Haven 基準 [85] でグレード 2 以上の肝性脳症、又は胃食道静脈瘤出血による入院〕。

2.5.4.1.2　解析対象集団、観察期間、estimand 及び統計的考察

有効性の評価に用いた統計手法の概要を以下に記載する。詳細は Module 2.7.3.1.3.2.2（estimand）及び Module 2.7.3.1.3.6（解析対象集団及び観察期間を含む統計手法）に示す。

解析対象集団

- 4553 試験の Part 1：中間評価における最大の解析対象集団〔FAS（interim）〕
  4553 試験の Part 1 では、本試験に無作為割り付けされた最初の 800 例（うち 534 例はセマグルチド 2.4 mg、266 例はプラセボに無作為割り付けされた）からなる「FAS（interim）」に基づいて有効性を評価した。
- 4296 試験：最大の解析対象集団（FAS）
  4296 試験では、本試験に無作為割り付けされたすべての被験者（無作為割り付けされた F1～F3 の NASH 患者 320 例）からなる「FAS」に基づいて有効性を評価した。治験総括報告書に提示した検証的エンドポイント、及び本概括評価に示す有効性の評価については、無作為割り付けされ、ベースライン時に F2～F3 であった 230 例からなる FAS に基づいて評価した（2.5.4.1 項）。各投与群における被験者の内訳については表 2.5.4-1 に示す。

観察期間

4553 試験及び 4296 試験では 2 つの観察期間を設定した。

- On treatment 観察期間
  試験において被験者が治験薬の投与を受けていた期間
- In-trial 観察期間
  試験において被験者を追跡した期間

有効性に関する解析では、事前に規定した estimand に合致するように、in-trial 観察期間のデータを用いた。

Estimand 及び主要解析（欠測データの取り扱いを含む）

4553 試験（Part 1）の肝組織学的所見に関する主要目的の評価のために事前に規定した estimand では、主に「治療方針」ストラテジーを用いた。評価した治療法は、標準治療〔NASH に対して承認された治療薬（補助療法）を除く〕への追加療法として最長 72 週間投与する治療と定義した。

中間事象（治験薬の投与開始後に発現し、主要評価に関連する測定値の解釈又は測定値の有無に影響を及ぼす事象）を事前に規定し、「治療方針」ストラテジー又は「複合」ストラテジーにより取り扱った。「治療方針」ストラテジーにより取り扱った中間事象（治験薬の投与中止及び補助療法の使用）については、FAS（interim）のすべての被験者から収集したデータを意味のあるものとみなし、これらの中間事象の発現の有無にかかわらず主要解析に含めた。他の事前に規定した中間事象（72 週より前の肝関連事象又はあらゆる原因による死亡）を発現した被験者は、「複合」ストラテジーに従ってノンレスポンダーに分類した。

4296 試験における estimand の詳細は 4553 試験と異なるが、いずれの estimand も全体的に同じ臨床的疑問を扱っていると考える。

主要解析における欠測データの取り扱いにおいては多重補完法を用い、Rubin の方法を用いて結果を統合した。この方法は、「治療方針」ストラテジーに合わせるため、「プラセボウォッシュアウト」法に基づいている [86]。この方法では、エンドポイントが欠測であるセマグルチド 2.4 mg 群の被験者では治療効果が失われ、プラセボの効果のみが保持されると仮定する。セマグルチド 2.4 mg 群のエンドポイントが欠測であった被験者における薬剤の効果のウォッシュアウトをモデル化するため、両投与群の欠測データは 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージの層別に、プラセボ群の被験者のデータにより補完する。

詳細は 4553 試験〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕及び 4296 試験〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.9〕の統計解析計画書に示す。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 投与被験者数

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験において投与された被験者数の概要を表 2.5.4-1 に示す。2 試験を通じて、F1～F3 の NASH 患者 1514 例にセマグルチド（1039 例）又はプラセボ（475 例）が投与された。

表 2.5.4-1　　4553 試験及び 4296 試験における投与被験者数

Trial product	Number of exposed subjects	
	Trial 4553 (SAS [interim]) [a]	Trial 4296 (SAS)
Semaglutide 2.4 mg once weekly	800 subjects with NASH F2-F3	-
Semaglutide 0.4 mg once daily	-	81 subjects with NASH F1-F3 55 subjects with NASH F2-F3
Semaglutide 0.2 mg once daily	-	78 subjects with NASH F1-F3 59 subjects with NASH F2-F3
Semaglutide 0.1 mg once daily	-	80 subjects with NASH F1-F3 57 subjects with NASH F2-F3
Placebo	395 subjects with NASH F2-F3	80 subjects with NASH F1-F3 58 subjects with NASH F2-F3

F, fibrosis stage; SAS, safety analysis set.
a. By the data cut-off date for the interim evaluation (05 September 2024).

4553 試験（中間評価）では、データ cut-off date までに F2～F3 の NASH 患者 800 例にセマグルチド 2.4 mg を投与した。4296 試験では、F2～F3 の NASH 患者 171 例にセマグルチド 0.1、0.2 又は 0.4 mg を 1 日 1 回投与した（表 2.5.4-1）。さらに、4492 試験では F4c の NASH 患者 47 例にセマグルチド 2.4 mg を週 1 回投与した（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-5）。

4553 試験（中間評価）、4296 試験（F2～F3 の NASH 患者）及び 4492 試験において、1086 例がセマグルチドの投与を受け、セマグルチドの総曝露期間は 1716.6 人・年であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-5）。

セマグルチドの投与被験者数及びセマグルチドの総曝露期間は、目標とする適応症で目的とする治療対象集団（中等度から高度に線維化が進行した NASH 患者）におけるセマグルチドの有効性及び安全性を評価するのに十分であると考えられる。さらに、投与被験者数は NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床的安全性の評価に関して、規制当局の要件に十分に合致していると考えられる [87]。

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験において治験薬が投与された被験者数の詳細は Module 2.7.4.1.2.1 に示す。

2.5.4.2.2　被験者の内訳

4553 試験の Part 1〔FAS（interim）〕及び 4296 試験（F2～F3 の NASH 患者）を完了した被験者の割合は高かった（それぞれ 93.3%及び 94.8%）（Module 2.7.3.3.2.1）。4553 試験のデータ cut-off date 時点で投与を継続していた被験者の割合（無作為割り付けされた 1197 例の 87.6%）及び 4296 試験の予定投与期間を完了した被験者の割合（89.1%）も高かった（Module 2.7.4.1.2.2）。これらのデータから、両試験が適切に実施されたことが示唆され、試験結果の安定性が裏付けられる。

スクリーニング不適格例の割合は、4553 試験（69.5%）及び 4296 試験（69.6%）のいずれにおいても高く、その主な理由はスクリーニングされた被験者において、生検に関する選択基準が満たされなかったことであった（Module 2.7.4.1.2.2）。

4553 試験の Part 1 及び 4296 試験を完了した日本人被験者の割合は高く、それぞれの試験の全集団の結果と大きな違いはなかった（Module 2.7.3.3.2.1.1）。

4553 試験

4553 試験では、データ cut-off date（2024 年 9 月 5 日）までに 1197 例がセマグルチド 2.4 mg 群（802 例）又はプラセボ群（395 例）のいずれかに無作為に割り付けられた（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-6）。無作為割り付けされた 1197 例のうち 1195 例〔中間評価における安全性解析対象集団〔SAS（interim）〕がセマグルチド 2.4 mg（800 例）又はプラセボ（395 例）の投与を受けた。本試験は現在も実施中であり、無作為割り付けされた被験者はいずれも、予定された投与期間をすべて完了していない。

データ cut-off date 時点で、無作為割り付けされた 1197 例のうち、10.6%がセマグルチド 2.4 mg（54 例、6.7%）又はプラセボ（73 例、18.5%）の投与を中止した（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-6）。このうち、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群に無作為割り付けされた 23 例（2.9%）及び 15 例（3.8%）は有害事象による投与中止であった。無作為割り付けされた 1197 例のうち、セマグルチド 2.4 mg 群の 31 例（3.9%）及びプラセボ群の 35 例（8.9%）が試験を中止した。

4553 試験のデータ cut-off date 時点で無作為割り付けされた最初の 800 例〔FAS（interim）〕の内訳は、セマグルチド 2.4 mg 群が 534 例、プラセボ群が 266 例であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-1）。このうちセマグルチド 2.4 mg 群の 468 例及びプラセボ群の 214 例が 72 週時にも投与を継続していた。

4296 試験

4296 試験では、320 例がセマグルチド 1 日 1 回皮下投与群（0.1 mg 群：80 例、0.2 mg 群：78 例、0.4 mg 群：82 例）又はプラセボ群（80 例）のいずれかに無作為に割り付けられた（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-2）。セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与群に無作為割り付けされた 1 例を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。

2.5.4.2.3　試験対象集団の特性

4553 試験及び 4296 試験の試験対象集団（F2～F3 の NASH 患者）の人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を表 2.5.4-2 に示す。試験対象集団は両試験で大きな違いはなく、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の治療対象集団を代表するものと考えられる。詳細は Module 2.7.3.3.2.2 に示す。

4553 試験では、FAS（interim）に基づくと、人口統計学的特性及びベースライン特性は、日本人集団及び全集団で全体として大きな違いは認められなかったものの、年齢、BMI 及び体重について集団間で違いがみられた。65 歳以上の被験者の割合は、全集団（25.3%）と比較して日本人集団（44.0%）で高かった。予想されたとおり、ベースラインの BMI 及び体重の平均値は、全集団（34.6 kg/m^2 及び 96.1 kg）と比較して、日本人集団（29.8 kg/m^2 及び 77.8 kg）で低かった。日本人集団に関する詳細な結果（4296 試験の結果を含む）については Module 2.7.3.3.2.1.1 及び Consistency report（Module 5.3.5.4）Section 2.1 に示す。

表 2.5.4-2　　人口統計学的特性及びベースライン特性－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験

	Trial 4553 FAS (interim)	**Trial 4296** FAS (NASH F2-F3)
Number of randomised subjects	800	230 [a]
Age (years), mean	56.0 (11.6)	56.1 (10.9)
Age, years (%)		
≥18 to <45	126 (15.8)	35 (15.2)
≥45 to <65	472 (59.0)	143 (62.2)
≥65	202 (25.3)	52 (22.6)
Sex (%)		
Female	457 (57.1)	143 (62.2)
Male	343 (42.9)	87 (37.8)
Race (%)		
American Indian or Alaska Native	2 (0.3)	1 (0.4)
Asian	216 (27.0)	35 (15.2)
Black or African American	5 (0.6)	2 (0.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)
White	540 (67.5)	176 (76.5)
Other	29 (3.6)	1 (0.4)
N/A	8 (1.0)	15 (6.5)
Ethnicity (%)		
Hispanic or Latino	146 (18.3)	30 (13.0)
Not Hispanic or Larino	632 (79.0)	185 (80.4)
Not reported	17 (2.1)	15 (6.5)
N/A	5 (0.6)	-
Region (%)		
Europe	202 (25.3)	115 (50.0)
North America	280 (35.0)	84 (36.5)
South America	63 (7.9)	-
Asia	201 (25.1)	31 (13.5) [b]
Other	54 (6.8)	-
Fibrosis stage (%)		
2	250 (31.3)	72 (31.3)
3	550 (68.8)	158 (68.7)
Hepatocyte ballooning (%)		
1	320 (40.0)	143 (62.2)
2	480 (60.0)	87 (37.8)
Steatosis (%)		
1	290 (36.3)	81 (35.2)
2	364 (45.5)	103 (44.8)
3	146 (18.3)	46 (20.0)
Lobular Inflammation (%)		
1	321 (40.1)	75 (32.6)
2	457 (57.1)	145 (63.0)
3	22 (2.8)	10 (4.3)
Classification of FIB-4 (%)		
Fib-4 < 1.30	275 (34.4)	87 (37.8)
1.30 ≤ Fib-4 < 2.67	387 (48.4)	99 (43.0)
2.67 ≤ Fib-4	119 (14.9)	32 (13.9)
N/A	19 (2.4)	12 (5.2)
ALT (U/L), geometric mean	57.0 (65.7)	65 (38)
AST (U/L), geometric mean	44.5 (53.6)	51 (27)
Liver steatosis (dB/m), mean [c]	329 (46)	335.2 (49.0)
Liver stiffness (kPa), geometric mean[c]	10.9 (46.8)	11.3 (85.0)
Fib-4 score, mean	1.79 (1.0)	1.73 (1.0)
ELF score, mean	9.95 (1.0)	9.9 (0.9)
Pro-C3 (ng/ml), geometric mean	46.6 (37.5)	–
Body weight (kg), mean	96.1 (24.5)	96.4 (21.7)
BMI (kg/m^2), mean	34.6 (7.2)	35.3 (6.6)
Waist circumference (cm), mean	112.3 (15.8)	112.7 (14.7)

	Trial 4553 FAS (interim)	**Trial 4296** FAS (NASH F2-F3)
BMI group (%)		
<25 kg/m^2	53 (6.6)	4 (1.7)
≥25 to <30 kg/m^2	164 (20.5)	50 (21.7)
≥30 to <35 kg/m^2	252 (31.5)	68 (29.6)
≥35 kg/m^2	330 (41.3)	108 (47.0)
N/A	1 (0.1)	-
Lean NASH [d] (%)		
Yes	22 (2.8)	-
No	769 (96.1)	-
N/A	9 (1.1)	-
Subjects with T2D (%)	447 (55.9)	150 (65.2)
Duration of diabetes (years), mean	7.3 (6.4)	7.4 (6.5)
HbA$_{1c}$ in subjects with T2D (%), mean	7.1 (1.1)	7.2 (1.2)
Pen-injector (%)		
DV3396	709 (88.6)	-
PDS290	90 (11.3)	-
NovoPen 4	-	230 (100)
LDL-cholesterol (mmol/L), mean	2.76 (1.00)	3.0 (1.5)
HDL-cholesterol (mmol/L), mean	1.19 (0.3)	1.17 (0.3)
Free fatty acids (mmol/L), mean	0.62 (0.3)	0.62 (0.3)
Total cholesterol (mmol/L), mean	4.77 (1.1)	4.9 (1.2)
Triglycerides (mmol/L), mean	1.90 (1.1)	2.0 (1.1)
Blood pressure (mmHg), mean		
Systolic	130.5 (14.4)	133 (16)
Diastolic	80.2 (9.7)	81 (10)

Data for continuous variables are means (standard deviation) or geometric means (coefficient of variation).
a. Subjects with F2–F3 exposed to semaglutide s.c. 0.1 mg. 0.2 mg, 0.4 mg or placebo once daily.
b. Subjects from Japan only.
c. Assessed by transient elastography FibroScan.
d. BMI <25 kg/m^2 for non-Asian subjects and BMI <23 kg/m^2 for Asian subjects

2.5.4.3 肝組織学的所見及び肝関連のパラメータに対する効果

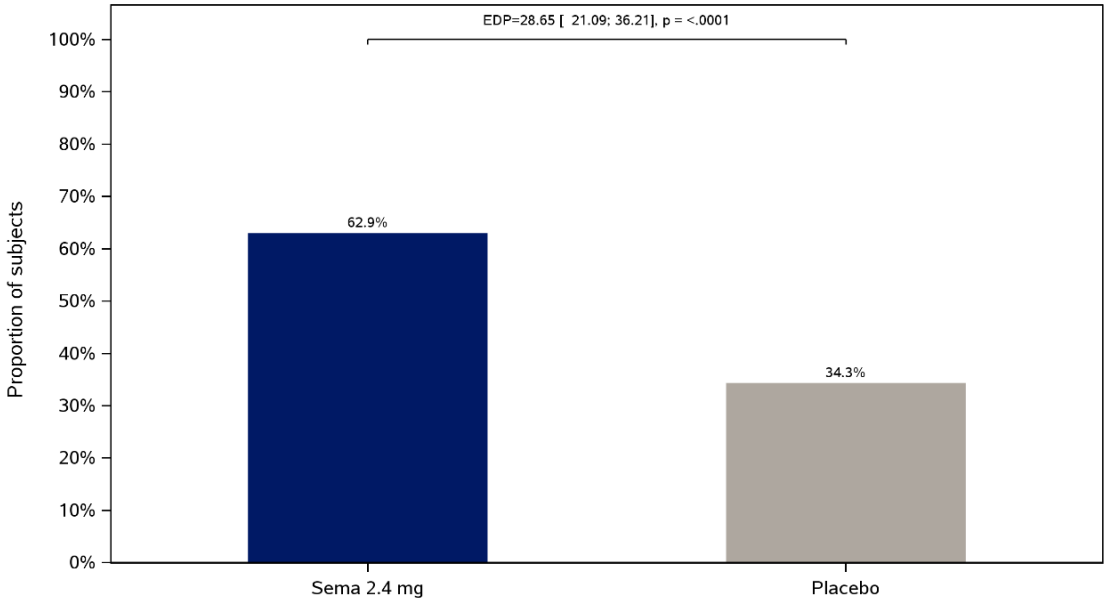
2.5.4.3.1 肝組織学的所見

脂肪肝炎及び肝線維化はNASH患者の特徴的な病理組織像と考えられている。脂肪肝炎（NASH）又は肝線維化のいずれか一方で改善がみられ、他方が悪化することなく安定している場合、臨床的に意味があると考えるが、NASHの改善及び肝線維化の改善を併せ持つことは、肝関連臨床アウトカムにおいて臨床的に意味のある改善を示す可能性がさらに高いと考えられる。

4553試験（Part 1）及び4296試験では、F2～F3のNASH患者において、最長72週間のセマグルチドの投与を行った結果、臨床的に意味のある肝組織学的所見の改善が認められた。

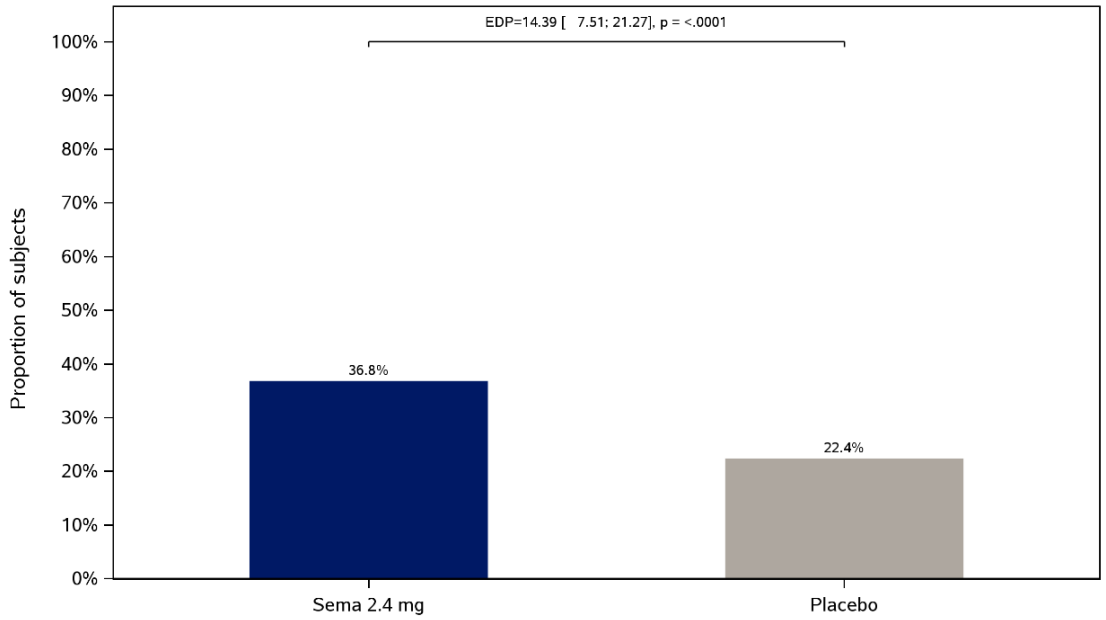
4553試験及び4296試験の72週において、セマグルチドにより臨床的に意味のある（肝線維化の悪化を伴わない）NASHの消失及び（NASHの悪化を伴わない）肝線維化の改善が認められた（図2.5.4-1、図2.5.4-2、表2.5.4-3及び表2.5.4-4）。海外規制当局のガイダンス[23,24]に従って事前に規定したこれらの臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いサロゲートエンドポイントについて、多重性を制御した検証的な検定においてセマグルチドのプラセボに対する優越性が検証された。4553試験（72週）では、検証的セカンダリーエンドポイントである「肝線維化の改善を伴うNASHの消失」についてもセマグルチド2.4 mgのプラセボに対する優越性が検証された（図2.5.4-3）。詳細は、2.5.4.3.1.1項に示す。

図 2.5.4-1　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失－72 週におけるレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim）



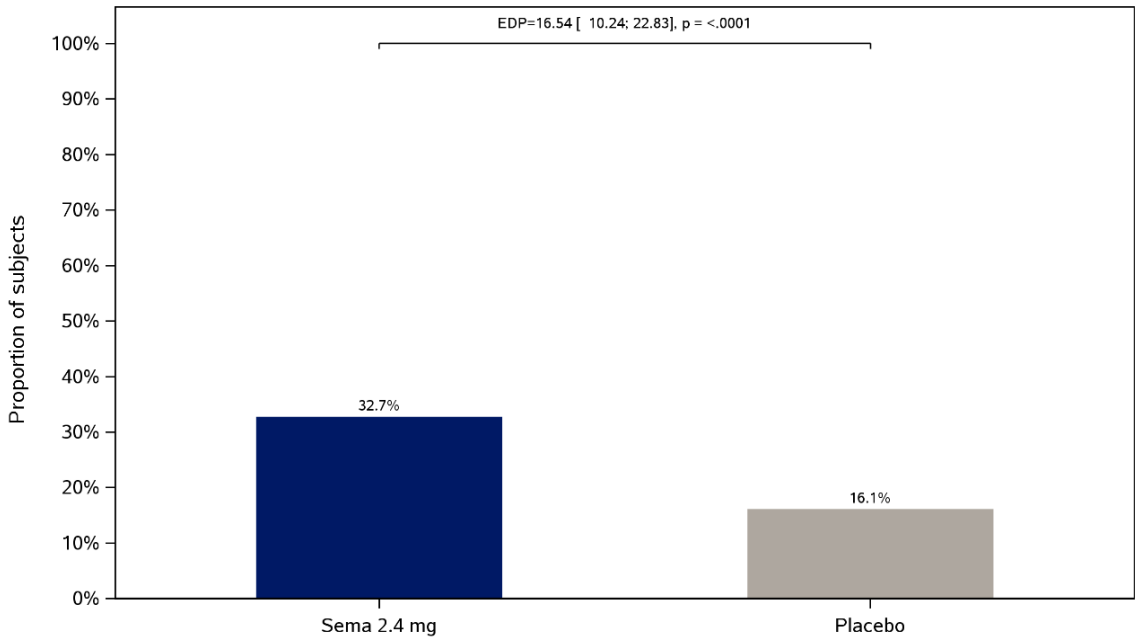
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation, NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NAS: NAFLD activity score, NASH CRN: Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. CMH test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis stage. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event, including death, before the week 72 visit will be handled as non-responders. No worsening of liver fibrosis is defined as no increase in fibrosis score. Fibrosis is graded on the NASH CRN fibrosis scale from 0-4. Resolution of steatohepatitis is defined as a NAS of 0-1 for inflammation, 0 for ballooning and any value for steatosis according to NASH CRN.

図 2.5.4-2　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善－72 週におけるレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim）



CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation, NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NAS: NAFLD activity score, NASH CRN: Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. CMH test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis stage. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event, including death, before the week 72 visit will be handled as non-responders. Improvement in fibrosis is defined as >= 1 grade improvement on the NASH CRN fibrosis scale. No worsening of steatohepatitis is defined as no increase from baseline in NAS score for ballooning, inflammation or steatosis.

図 2.5.4-3　　肝線維化の改善を伴う NASH の消失－72 週におけるレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim）



CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation, NAS: NAFLD activity score, NASH CRN: Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. CMH test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis stage. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event, including death, before the week 72 visit will be handled as non-responders. IMP: Subjects with an imputed week 72 assessment. Resolution of steatohepatitis is defined as a NAS of 0-1 for inflammation, 0 for ballooning and any value for steatosis according to NASH CRN.

2.5.4.3.1.1　プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント

4553 試験（Part 1）では、両プライマリーエンドポイントについてセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4-3）。さらに、肝組織学的所見に関連する検証的セカンダリーエンドポイントについても、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4-4）。各エンドポイントを達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に高かった。

4296 試験では、事前規定の解析（F2～F3 の NASH 患者）として実施した多重性を制御した検証的な検定において、セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与のプラセボに対する優越性が検証された〔Module 2.7.3、表 2.7.3.2-2 及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.2〕。

4296 試験の F2～F3 の NASH 患者のサブグループにおける事後解析では、プライマリーエンドポイントを達成した被験者の割合はプラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与群で統計的に有意に高かった（表 2.5.4-3）。検証的セカンダリーエンドポイントについては、肝組織学的所見の改善を達成した被験者はプラセボ群と比較してセマグルチド群で多かったが、このエンドポイントを達成した被験者の割合に、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4-4）。

いずれの試験においても、プライマリーエンドポイントについて実施した感度分析の結果は、主要解析の結果の安定性を裏付けるものであった。

表 2.5.4-3　　プライマリーエンドポイントの結果－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験

Endpoint	**Subjects meeting the endpoint at week 72 (responders)**		
Trial 4553 (part 1)	**Semaglutide 2.4 mg**	**Placebo**	**Treatment difference** [a]
Resolution of steatohepatitis and no worsening in liver fibrosis	62.9% (336 of 534 subjects)	34.3% of subjects (91 of 266 subjects)	28.65 %-points [21.09; 36.21]; p<0.0001
Improvement in liver fibrosis and no worsening in steatohepatitis	36.8% (197 of 534 subjects)	22.4% (59 of 266 subjects)	14.39 %-points [7.51; 21.27]; p<0.0001
Trial 4296 [b]	**Semaglutide 0.4 mg OD**	**Placebo**	**Treatment difference** [c]
Resolution of steatohepatitis and no worsening in liver fibrosis	61.7% of subjects (35 of 56 subjects)	19.1% of subjects (11 of 58 subjects)	42.80 %-points [25.78; 59.81]; p<0.0001

OD, once daily.

Results estimates are for subjects in 'FAS (interim)' (trial 4553) and the 'FAS' (subjects with F2-F3, trial 4296). Details on the statistical methodology used in the analyses of the endpoints are provided in Section 2.5.4.1.2 and Module 2.7.3.1.3.6.

a. Estimated difference (semaglutide – placebo) in responder proportions [95%CI]; p-value is 1-sided. One-sided P-values were compared with the corresponding nominal significance level (0.00225) as per the statistical testing strategy to draw conclusions.

b. Only subjects who at trial entry had NASH F2-F3 were included in the analysis; subjects with NASH F1 at trial entry were excluded. Analysis was conducted post hoc and is therefore not confirmatory.

c. Estimated difference (semaglutide – placebo) in responder proportions [95%CI]; p-value is 2-sided.

表 2.5.4-4　　検証的セカンダリーエンドポイントの結果－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験

Endpoint	**Subjects meeting the endpoint at week 72 (responders)**		
Trial 4553	**Semaglutide 2.4 mg**	**Placebo**	**Treatment difference** [a]
Resolution of steatohepatitis and improvement in liver fibrosis	32.7% (175 of 534 subjects)	16.1% of subjects (43 of 266 subjects)	16.54 %-points [10.24; 22.83]; p<0.0001
Trial 4296 [b]	**Semaglutide 0.4 mg OD**	**Placebo**	**Treatment difference** [c]
Improvement in liver fibrosis and no worsening in steatohepatitis [d]	46.2% (26 of 56 subjects)	28.4% of subjects (17 of 58 subjects)	16.04 %-points [-2.46; 34.53]; p=0.0893

OD, once daily.

Results estimates are for subjects in 'FAS (interim)' (trial 4553) and the 'FAS' (subjects with F2 F3, trial 4296). Details on the statistical methodology used in the analyses of the endpoints are provided in Section 2.5.4.1.2 and Module 2.7.3.1.3.6.

a. Estimated difference (semaglutide – placebo) in responder proportions [95%CI]; p-value is 1-sided. One-sided P-values were compared with the corresponding nominal significance level (0.0045) as per the statistical testing strategy to draw conclusions.

b. Only subjects who at trial entry had NASH F2-F3 were included in the analysis; subjects with NASH F1 at trial entry were excluded. Analysis was conducted post hoc and is therefore not confirmatory.

c. Estimated difference (semaglutide – placebo) in responder proportions [95%CI]; p-value is 2-sided.

d. Regulatory guidance definition[23, 24].

2.5.4.3.1.2　肝組織学的所見に関連する補足的セカンダリーエンドポイント

肝組織学的所見

NAS により NASH の疾患活動性は評価される。NAS は脂肪化（0～3）、小葉内炎症（0～3）及び肝細胞風船様変性（0～2）の個々のスコアの合計（0～8）である。4553 試験及び 4296 試験の無作為割り付けされた被験者ではいずれも、ベースラインの NAS が 4 以上かつ脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性の各スコアが 1 以上であった。

4553 試験の 72 週において、NASH の疾患活動性に関連するエンドポイントの改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。レスポンダーの割合の群間差の推定値を表 2.5.4-5 に要約する。詳細は Module 2.7.3.3.3.1.2 に示す。

表 2.5.4-5　肝組織学的所見に関連する補足的セカンダリーエンドポイントー4553 試験（Part 1）

	Subjects meeting the endpoint at week 72 (responders)		
Endpoint	**Semaglutide 2.4 mg**	**Placebo**	**Treatment difference [a]**
Improvement of steatohepatitis with at least a 2-point reduction in NAS and no worsening of liver fibrosis	50.1% (267 of 534 subjects)	25.0% of subjects (67 of 266 subjects)	25.34 %-points [18.23; 32.45]; p<0.0001
NASH resolution (ballooning of 0, hepatocyte inflammation of 0-1) and ≥2-point NAS reduction with no worsening of liver fibrosis	43.5% (232 of 534 subjects)	18.8% (50 of 266 subjects)	24.75 %-points [18.07; 31.43]; p<0.0001
Worsening in steatohepatitis	13.7% (73 of 534 subjects)	31.1% (83 of 266 subjects)	-17.53 %-points [-24.35; -10.72]; p<0.0001
Improvement in histology-assessed steatosis	70.0% (374 of 534 subjects)	42.3% (113 of 266 subjects)	27.70 %-points [20.09; 35.31]; p<0.0001
Improvement in histology-assessed inflammation	36.0% (192 of 534 subjects)	20.6% (55 of 266 subjects)	15.67 %-points [8.99; 22.34]; p<0.0001
Improvement in histology-assessed ballooning	58.3% (311 of 534 subjects)	40.1% (107 of 266 subjects)	18.40 %-points [10.76; 26.03]; p<0.0001

Results are estimates for subjects in 'FAS (interim)'. Details on the statistical methodology used in the analyses of the endpoints are provided in Section 2.5.4.1.2 and Module 2.7.3.1.3.6.

a. Estimated difference (semaglutide – placebo) in responder proportions [95%CI]; p-value is 2-sided.

2.5.4.3.2　画像検査に基づく肝硬度及び肝脂肪量

肝生検に基づく評価の裏付けとして、4553 試験及び 4296 試験では肝画像診断法である TE（FibroScan）により肝硬度及び肝脂肪量〔controlled attenuation parameter（CAP）値〕を測定した。これらの評価、特に肝硬度測定は、非侵襲的で簡便かつ短時間で実施できるため、臨床現場では病期分類や経過観察に用いられている。肝硬度が少なくとも 20%及び 30%減少すると、臨床的ベネフィットとの相関が認められることが示されている [88]。

4553 試験及び 4296 試験では、72 週において FibroScan により測定した肝硬度及び肝脂肪量がセマグルチド群で減少した。この減少量はプラセボ群よりも大きかった（表 2.5.4-6）。詳細は Module 2.7.3.3.3.2 に示す。

表 2.5.4-6　肝画像に基づく補足的セカンダリーエンドポイント－72 週－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験

Endpoint	Semaglutide	Placebo	Treatment contrast [a]
Liver stiffness [b]			
Trial 4553: Change from baseline	-31.10%	-13.48%	-20.37% [-25.92; -14.41]; p<0.0001
Trial 4553: Proportion of subjects with ≥25% reduction	59.5% (248 of 417 subjects)	35.6% (77 of 216 subjects)	23.91 %-points [15.53; 32.29]; p<0.001
Trial 4553: Proportion of subjects with ≥30% reduction	52.0% (217 of 417 subjects)	30.3% (65 of 216 subjects)	21.67%-points [13.44; 29.90]; p<0.0001
Trial 4296: Change from baseline [c]	-29%	-1%	-29% [-43; -10]; p=0.0039
Liver steatosis [d]			
Trial 4553: Change from baseline	-43.40 dB/m	-13.07 dB/m	-30.33 dB/m [-39.33; -21.33]; p<0.0001
Trial 4296: Change from baseline [c]	-49.0 dB/m	-13.0 dB/m	-35.9 dB/m [-66.31; -5.58]; p=0.0203

Results are estimates for subjects in 'FAS (interim)' (trial 4553; semaglutide 2.4 mg) and 'FAS' (subjects with F2 F3, trial 4296; semaglutide 0.4 mg once daily). Details on the statistical methodology used in the analyses of the endpoints are provided in Section 2.5.4.1.2 and Module 2.7.3.1.3.6.

a. Estimated treatment contrast (semaglutide vs placebo) [95%CI] in responder proportions or in absolute or relative change from baseline; p-value is 2-sided.

b. Assessed by transient elastography (FibroScan).

c. Results for semaglutide 0.4 mg once daily. Only subjects who at trial entry had NASH F2-F3 were included in the analysis; subjects with NASH F1 at trial entry were excluded.

d. Assessed by transient elastography (FibroScan) using CAP (Controlled Attenuation Parameter).

さらに、臨床薬理試験である 4381 試験では、セマグルチドにより総肝臓体積〔磁気共鳴画像法（MRI）により測定〕が減少し（Module 2.7.3.3.3.2.3）、減少率はプラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群で 18%大きかった〔群間比の推定値：0.82（95%信頼区間：0.77; 0.87、p<0.0001）〕。

4296 試験では、肝組織学的所見に関連する補足的セカンダリーエンドポイントに対してセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の治療効果が認められた（Module 2.7.3.3.3.1.2）。72 週において、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群で、肝線維化ステージ、脂肪化及び小葉内炎症、ならびに NAS の総スコア（脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性のスコアの合計）が悪化した被験者は少なかった。セマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与群ではプラセボ群と比較して、これらのエンドポイント及び肝細胞風船様変性の改善が認められた被験者が多かった。

2.5.4.3.3　AI による組織学的所見の評価

人工知能（AI）デジタル病理診断ツールは、NASH の主な組織学的所見（脂肪化、小葉内炎症、風船様変性及び線維化）を正確かつ再現性のある方法で定量的に分析することができ、また重要なこととして、連続メトリックスにより治療による変化を測定することができるため期待されている [89]。4553 試験では、PathAI 社の AIM-MASH+ツール [90] を用いて、4553 試験（Part 1）における 739 例の肝生検の判定を行った。

要約すると、AIM-MASH+ツールによる結果は、肝生検の病理専門医による中央評価を支持し、これにより 4553 試験（Part 1）の結果（2.5.4.3.1 項）が裏付けられた。したがって、AI ツールを用いて評価した場合にも、両プライマリーエンドポイント及び肝組織学的所見に関連する検証的セカンダリーエンドポイントを達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。

詳細は Module 2.7.3.3.3.3 に示す。

2.5.4.3.4　肝関連のバイオマーカー

NASH の進展又は改善を示す非侵襲的検査として、肝酵素（ALT 及び AST）、III 型コラーゲン形成マーカー（PRO-C3）、ELF スコア及び FAST スコアなどの血液検査又は画像検査に基づく肝関連のバイオマーカーを用いた。

全体として、4553 試験（Part 1）及び 4296 試験で評価した肝関連のバイオマーカーのいずれにおいても、プラセボと比較してセマグルチドでベースラインから 72 週にかけて臨床的に意味のある、かつ統計的に有意な改善が認められた。以下に概要を示す。結果の詳細は Module 2.7.3.3.3.4 及び Module 2.7.3.3.3.5 に示す。

肝酵素

肝酵素値の上昇は、上昇の他の原因が否定された場合には肝臓の炎症又は損傷を示唆する可能性があるため、慢性肝疾患のリスクのある患者では肝酵素を測定することが推奨される [91, 92]。さらに、肝酵素の上昇は、肝関連の死亡率の上昇と関連する [91]。臨床試験に基づく検討では、ALT の減少は「NASH の消失」と関連すると報告されている [93]。

4553 試験（Part 1）の 72 週において、ALT 及び AST の減少率（平均値）は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった（表 2.5.4-7）。4296 試験でもセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群で同様の結果が得られた。

表 2.5.4-7　ALT 及び AST－ベースラインから 72 週までの変化率－4553 試験（Part 1）及び 4296 試験

	Semaglutide	Placebo	Treatment contrast [a]
ALT			
Trial 4553	-52.14%	-22.24%	-38.45% [-43.38; -33.10]; p<0.0001
Trial 4296 [b]	-60%	-21%	-49% [-59; -37]; p<0.0001
AST			
Trial 4553	-44.89%	-17.07%	-33.54% [-37.86; -28.93]; p<0.0001
Trial 4296 [b]	-49%	-17%	-39% [-48; -27]; p<0.0001

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CI: confidence interval.

Results are estimates for subjects in 'FAS (interim)' (trial 4553; semaglutide 2.4 mg) and 'FAS' (trial 4296; semaglutide 0.4 mg once daily). Details on the statistical methodology used in the analyses of the endpoints are provided in Section 2.5.4.1.2 and Module 2.7.3.1.3.6.

a. Estimated treatment contrast (semaglutide vs placebo) [95%CI] in relative change from baseline; p-value is 2-sided.

b. Results for semaglutide 0.4 mg once daily. Only subjects who at trial entry had NASH F2-F3 were included in the analysis; subjects with NASH F1 at trial entry were excluded.

ELF スコア

ELF は、肝線維化の直接的なマーカーであるヒアルロン酸（HA）、III 型プロコラーゲン N 末端ペプチド（PIIINP）及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1（TIMP-1）を測定する非侵襲的な血液検査である。ELF は、他の臨床検査や臨床所見と組み合わせて、慢性肝疾患患者における肝硬変への進展及び肝関連事象のリスクの評価に用いられる [94]。最近の研究により、ELF スコアが 9.8 以上であることによって肝硬変への進展や肝関連事象のリスクが高い NAFLD 患者を確実に特定できることが明らかにされている [95, 96]。

4553 試験の 72 週において、ELF スコア（推定値）はセマグルチド 2.4 mg 群で低下（-0.57：改善を意味する）し、プラセボ群（0.01）で増加した。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値は、-0.57（95%信頼区間：-0.68; -0.47、p<0.0001）であった（Module 2.7.3.3.3.5）。

ELF スコアの 0.5 以上の低下は、臨床的に意味のある改善と考えられている [97, 98]。4553 試験の 72 週においてこの閾値を達成した被験者（レスポンダー）の割合の推定値は、プラセボ群（25.5%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（55.8%）で統計的に有意に高かった。レスポンダーの割合の差（推定値）は、30.34%（95%信頼区間：23.33; 37.35、p<0.0001）であった。

FAST スコア

FAST スコアは、vibration-controlled transient elastography により測定した肝硬度、FibroScan により測定した CAP 値及び肝酵素である AST 値を組み合わせて算出する [70]。FAST スコアは疾患活動性及び線維化の指標であり、FAST スコアの低下は臨床的ベネフィットがあることを意味する。FAST スコアは NASH のリスクのある患者の特定についてバリデーションされており、治療効果を非侵襲的に評価できると考えられている [99]。

4553 試験では、FibroScan による測定値及び AST 値を有する被験者において FAST スコアを算出した。

4553 試験の 72 週の FAST スコアの低下量（推定値）は、プラセボ群（変化量：-0.10）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化量：-0.28）で大きかった。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値は、-0.18（95%信頼区間：-0.22; -0.14、p<0.0001）であった（Module 2.7.3.3.3.5）。

PRO-C3

PRO-C3 は NASH 及び線維化に関連するバイオマーカーであり [100]、新たな線維組織の形成を反映すると考えられている [101]。

4553 試験の 72 週において、PRO-C3 はセマグルチド 2.4 mg 投与群で 16.22%減少し、プラセボ群で 0.98%増加した。群間差の推定値は 17.03%（95%信頼区間：-21.67; -12.12、p<0.0001）であった（Module 2.7.3.3.3.5）。

2.5.4.4　心血管代謝パラメータに対する効果

NASH は心血管代謝リスク及び心血管代謝合併症と密接に関連しており（2.5.1.3.1 項）、NASH 患者ではしばしば一般集団と比較して体重が重く、高血圧及び脂質異常症の有病率が高い。さらに、NAFLD 及び NASH は内臓肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性などの代謝異常と密接に関連し、肥満

や 2 型糖尿病に先行してみられる場合がある。さらに、NASH 患者では、肥満や 2 型糖尿病がみられる場合に肝線維化の進展のリスクが上昇する [41, 42]。

セマグルチドは、肥満症及び 2 型糖尿病の治療薬として承認されている。セマグルチドは、心血管系疾患を有する 2 型糖尿病患者 [102] 及び過体重又は肥満患者 [84] を対象とした心血管アウトカム試験において、心血管リスクに対する臨床的ベネフィットがあることが示されている。さらに、セマグルチドは全身性炎症を軽減し、血圧を低下させるとともに、血中脂質プロファイルを改善することが示されている [4, 5, 8, 10-12, 103, 104]。

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験では、セカンダリーエンドポイントにより心血管代謝パラメータに対するセマグルチドの効果を評価した。この結果の概要を以下の項に示す。結果の詳細は Module 2.7.3.3.4 に提示する。

全体として、4553 試験（Part 1）及び 4296 試験では、セマグルチドの投与により心血管代謝パラメータに臨床的に意味のある改善が認められた。

さらに、心血管リスクを有する過体重又は肥満患者を対象とした心血管アウトカム試験（EX9536-4388 試験）における、NASH のリスクのある被験者サブグループ（FIB-4 index に基づく）の事前に規定した検証的解析において、主要な心血管イベント（MACE）のリスクに対するセマグルチド 2.4 mg の効果を評価した。この事前に規定した解析では、セマグルチドの投与により MACE〔イベント判定委員会により確認された最初の MACE（2.5.4.4.2.4 項）〕のリスクが低下したことが検証された。

2.5.4.4.1　体重

NAFLD 及び NASH は内臓肥満などの代謝異常と密接に関連しており、NASH 患者では肥満がみられる場合に肝線維化の進展のリスクが上昇する [41, 42]。

セマグルチド 2.4 mg は、肥満症の治療薬（ウゴービ）として承認されている [4, 5]。

体重のベースラインから 72 週までの変化率は、4553 試験（Part 1）の検証的セカンダリーエンドポイント（事前に規定された多重性を制御した検定）及び 4296 試験の補足的セカンダリーエンドポイントとして設定された。

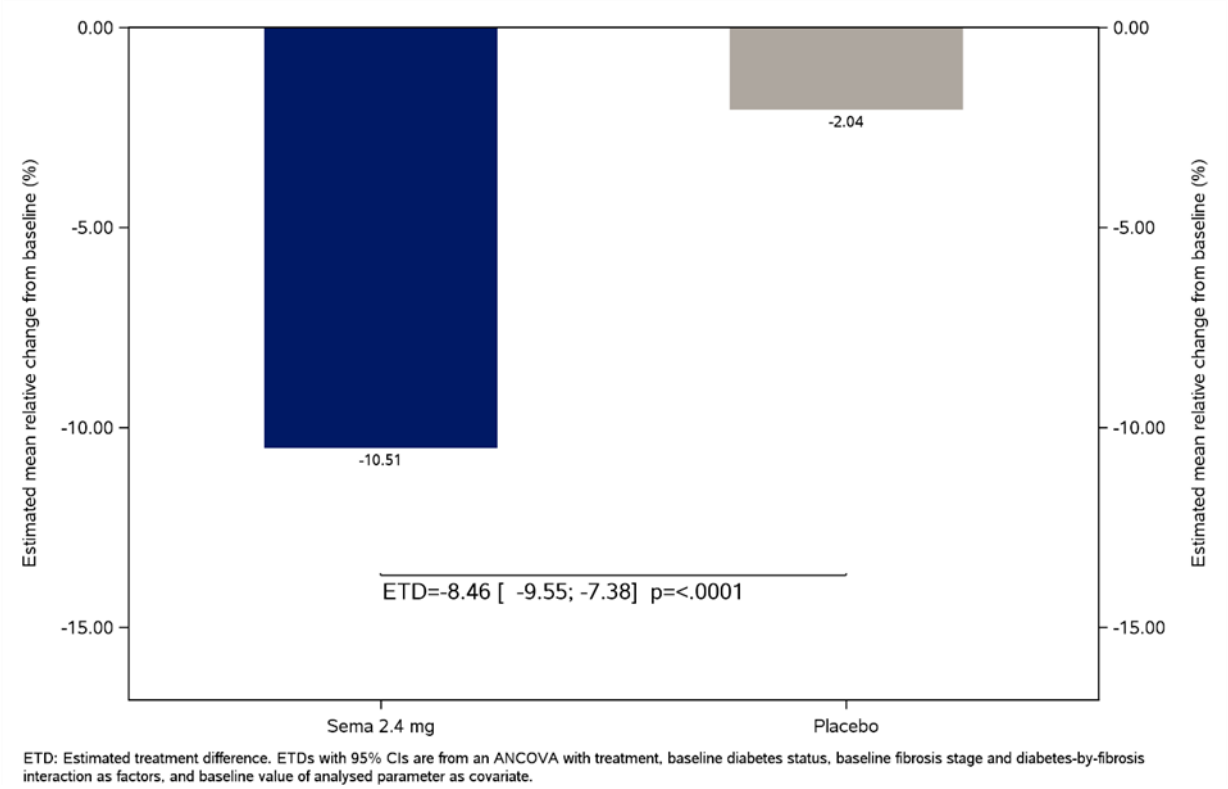
4553 試験（Part 1）では、ベースラインにおける体重の平均値は、いずれの投与群においても同様であった（約 96 kg、表 2.5.4-2）。72 週の体重の減少率について、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された（-10.51% vs. -2.04%）。群間差の推定値は、-8.46%〔95%信頼区間：-9.55; -7.38、p<0.0001（片側検定、名目有意水準 0.0045）〕であった（図 2.5.4-4）。

4296 試験（F2～F3 の NASH 患者）では、ベースラインの体重の平均値は、すべての投与群で同様であった（96.4 kg、表 2.5.4-2）。72 週の体重の減少率は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で大きかった。減少率（推定値）が最も大きかったのはセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群（変化率：-13.28%）であり、プラセボ群での変化率は-0.30%であった〔群間差の推定値：-12.98%（95%信頼区間：-15.61; -10.34、p<0.0001）〕。

さらに、4553 試験（Part 1）及び 4296 試験のセマグルチド群では、プラセボで調整したウエスト周囲長にも臨床的に意味のある減少が認められた。

詳細は Module 2.7.3.3.4.1 に示す。

図 2.5.4-4　　体重－ベースラインから 72 週の相対変化率－4553 試験（Part 1）－FAS（interim）



ETD: Estimated treatment difference. ETDs with 95% CIs are from an ANCOVA with treatment, baseline diabetes status, baseline fibrosis stage and diabetes-by-fibrosis interaction as factors, and baseline value of analysed parameter as covariate.

2.5.4.4.2　心血管代謝リスク因子及び心血管リスクに対する影響

NAFLD/NASH と心血管リスクの上昇との間に強い関連が認められており、NAFLD 患者の死因として最も多いのは心血管系疾患である [105, 106]。心血管代謝合併症は、臨床アウトカムが不良である、NASH の進行したステージへ進展するリスクを高める [107]。

セマグルチドは、肥満症 [6] 及び 2 型糖尿病 [8, 10] を対象とするこれまでの臨床開発プログラムにおいて心血管代謝リスク因子に対して有益な効果があることが示されており、心血管系疾患を有する 2 型糖尿病患者 [102] 及び過体重又は肥満患者 [84] を対象とした心血管アウトカム試験において、心血管リスクに対して臨床的ベネフィットがあることが示されている。

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験の血圧、脂質プロファイル及び全身性炎症に関するデータに基づいて、心血管リスクに対するセマグルチドの効果を以下に要約する。また、心血管アウトカム試験である EX9536-4388 試験の NASH のリスクのある被験者サブグループ（FIB-4 index により特定）における MACE の結果を用いて、セマグルチド 2.4 mg が NASH 患者において心血管リスクを低下させる可能性をさらに評価する。

詳細は Module 2.7.3.3.4.2 に示す。

2.5.4.4.2.1　血圧に対する効果

セマグルチドは、2 型糖尿病患者及び過体重又は肥満患者において血圧を低下させることが示されている [4, 5, 8, 10-12]。

ベースラインから 72 週までの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、4553 試験（Part 1）では評価項目として、4296 試験では補足的セカンダリーエンドポイントとして設定された。

4553 試験の 72 週の収縮期血圧及び拡張期血圧の低下量は、プラセボ群（変化量：それぞれ-1.39 mmHg 及び 0.24 mmHg）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化量：それぞれ-5.39 mmHg 及び-1.90 mmHg）で大きかった。プラセボ群との差の推定値は、収縮期血圧が-4.00 mmHg（95%信頼区間：-5.93; -2.07、p<0.0001）、拡張期血圧が-2.14 mmHg（95%信頼区間：-3.43; -0.85、p=0.0011）であった。

4296 試験では、72 週の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量にセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群とプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった。

詳細は Module 2.7.3.3.4.2.1 に示す。

2.5.4.4.2.2　血中脂質プロファイル

NASH は脂質異常症を伴うことが知られており [108, 109]、セマグルチドは血中脂質プロファイルを改善することが示されている [4, 5, 8, 10-12]。

4553 試験の 72 週において、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール（増加）、総コレステロール、遊離脂肪酸及びトリグリセリド（いずれも減少）が改善した（表 2.5.4-8）。低比重リポタンパク（LDL）コレステロールの変化率に、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.5.4-8　　血中脂質－ベースラインから 72 週までの変化率－4553 試験（Part 1）

	Semaglutide 2.4 mg	Placebo	Treatment contrast [a]
Total cholesterol	-6.03%	-3.19%	-2.93% [-5.60; -0.19]; p=0.0364
LDL cholesterol	-6.07%	-4.11%	-2.04% [-6.35; 246]; p=0.3680
HDL cholesterol	2.62%	-1.95%	4.66% [2.12; 7.26]; p=0.0003
Free fatty acids	-13.55%	-4.62%	-9.37% [-16.02; -2.18]; p=0.0115
Triglycerides	-16.77%	-0.27%	-16.54% [-21.02; -11.81]; p<0.0001

HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.
Results are estimates for subjects in 'FAS (interim)'. Details on the statistical methodology used in the analyses of the endpoints are provided in Section 2.5.4.1.2 and Module 2.7.3.1.3.6.
a. Estimated treatment contrast (semaglutide vs placebo) [95%CI] in relative change from baseline; p-value is 2-sided. -

4296 試験のセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群においても、同様の血中脂質プロファイル（総コレステロールを除く）の改善が認められた。

詳細は Module 2.7.3.3.4.2.2 に示す。

2.5.4.4.2.3　全身性炎症

NASH は炎症負荷の増大を伴う。セマグルチドは肥満症及び 2 型糖尿病患者において全身性炎症を抑制することが示されている [103, 104]。高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）は全身性炎症のマーカーであり、高値の場合は心血管リスク及び死亡リスクと関連する [110]。hsCRP は肝臓で産生され、NAFLD のリスクだけでなく NASH の重症度及び肝線維化ステージとも関連する [111]。

4553 試験の 72 週の hsCRP のベースラインからの減少率は、プラセボ群（変化率：-19.83%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化率：-53.83%）で大きかった。群間差の推定値は-42.41%（95%信頼区間：-49.75%; -33.98%、p<0.0001）であった。

4296 試験（F2～F3 の NASH 患者）の 72 週の hsCRP のベースラインからの減少率は、プラセボ群（変化率：-10%）と比較してセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回皮下投与群（変化率：-62%）で大きかった〔群間差の推定値：-57%（95%信頼区間：-69%; -41%、p<0.0001）〕。

詳細は Module 2.7.3.3.4.2.3 に示す。

2.5.4.4.2.4　NASH のリスクのある被験者でのセマグルチド 2.4 mg による心血管リスクの低下

心血管系疾患を有する 2 型糖尿病患者[102]及び過体重又は肥満患者[84]を対象とした心血管アウトカム試験において、心血管リスクに対するセマグルチドの治療効果が認められた。

最近実施された心血管アウトカム試験（EX9536-4388 試験）では、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証され、心血管系疾患を有する過体重又は肥満患者（BMI≧27 kg/m^2）17604 例において、臨床的に意味のある MACE リスクの低下（20%）が認められた[84]。さらに、この試験の結果により、血圧及び脂質プロファイルなどの心血管リスクマーカーに対するセマグルチド 2.4 mg の効果が示された[84]。

さらに、EX9536-4388 試験では、FIB-4 index のベースライン値により特定した NASH のリスクを有する臨床的に関連のあるサブグループにおいて、MACE リスクに対するセマグルチド 2.4 mg の効果を評価した。

EX9536-4388 試験から、本申請のために別途事前に規定したサブグループとして、心血管系疾患を有し NASH のリスク（FIB-4≧1.3）のある過体重又は肥満患者 6442 例を特定した。本申請のために別途事前規定した解析では、イベント判定委員会により確認された最初の MACE のリスクについて、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg において、統計的に有意でかつ臨床的に意味のある低下（26%）が認められた〔ハザード比：0.74（95%信頼区間：0.63; 0.88）、p=0.0005（両側）〕。NASH のリスクのある被験者で認められたセマグルチド 2.4 mg による明らかな MACE リスクの低下は、他の臨床的に意味のある FIB-4 index を用いた基準によるサブグループでの事後解析でも認められた。

EX9536-4388 試験の統計手法及び FIB-4 index に基づくサブグループの選択に関する詳細は、Module 2.7.3.3.4.2.4 及び Summary of evidence of cardiovascular risk reduction（Module 5.3.5.3）に示す。

2.5.4.4.3　血糖

NASH は 2 型糖尿病及び糖代謝障害と密接に関連している。長期的な血糖値の状態は、グリコヘモグロビン（HbA1c）の血中濃度により測定される[112]。セマグルチドなどの GLP-1 受容体作動薬は、血中グルコース濃度が高い場合にインスリンの分泌を促進しグルカゴンの分泌を抑制することにより、血中グルコース濃度依存的に血糖値を低下させる[14]。したがって、セマグルチドは他の血糖降下薬と比較して低血糖のリスクが低い。

4553 試験（Part 1）では、ベースラインで 55.9%の被験者が 2 型糖尿病を有していた（表 2.5.4-2）。これらの被験者では、2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 7.3 年で、HbA1c の平均値は 7.1%であった。

4553 試験（2 型糖尿病を有する被験者）では、72 週の HbA1c の低下量（推定値）はプラセボ群（変化なし）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化量：-1.08%）で大きかった〔群間差の推定値：-1.08%（95%信頼区間：-1.27; -0.89、p<0.0001）〕。ベースラインで 2 型糖尿病を有さなかった被験者における HbA1c の低下量は小さかったものの、プラセボ群（変化量：0.11%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化量：-0.42%）でより大きかった〔群間差の推定値：-0.53%（95%信頼区間：-0.61; -0.44、p<0.0001）〕。

また、72 週において、F2～F3 の NASH 患者で、セマグルチド 2.4 mg により（プラセボと比較して）インスリン感受性（HOMA-IR[113]により測定）の改善が認められた。この改善の程度はベースラインでの 2 型糖尿病の有無にかかわらず同様であった。

4296 試験では、2 型糖尿病を有する F2～F3 の NASH 患者が少なかったため、4296 試験の結果は提示していない。

詳細は Module 2.7.3.3.4.3 に示す。NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の低血糖リスクの評価については、2.5.5.5.3 項に示す。

2.5.4.5 患者報告アウトカムに対する効果

SF-36 質問票は、妥当性が十分に検証され、十分に確立された NASH[114-117]をはじめとする健康状態[118, 119]の全般的評価尺度である。4553 試験（Part 1）では、SF-36 質問票の「体の痛み」スコアのベースラインから 72 週までの変化量を検証的セカンダリーエンドポイントとした。進行した肝線維化を伴う NASH 患者では、進行した肝線維化を伴わない集団と比較して SF-36「体の痛み」スコアが有意に悪くなっていることが示されている[115, 120]。NAS 又は肝線維化ステージの改善が認められた患者では、「体の痛み」スコア及び SF-36 の他のスコアが改善することが報告されている[121]。

4553 試験（Part 1）の階層的な検証的検定手順（名目有意水準 0.0045）では、SF-36「体の痛み」スコアのベースラインから 72 週までの変化量について、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性は検証されなかった〔群間差の推定値：1.34（95%信頼区間：0.01; 2.67、p=0.0488）〕。

4553 試験の 72 週において、SF-36「体の痛み」スコアの臨床的に意味のある変化（4553 試験の盲検データに基づいて算出した臨床的に意味のある被験者内変化量「5.0 ポイント以上」）が認められた被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 28.4%、プラセボ群で 25.4%であった。

72 週の SF-36 の「全体的健康感」及び「身体的側面の QOL サマリースコア」では、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で統計的に有意な改善を示した。

NASH 患者での患者報告アウトカムに対するセマグルチド 2.4 mg の効果の詳細を Module 2.7.3.3.5 に要約する。

2.5.4.6 各サブグループにおける肝組織学的所見に対する効果

4553 試験（Part 1）では、F2 又は F3 の NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の肝組織学的所見に関連する有効性が、臨床的に関連があるサブグループ間で異なるかどうかを明らかにするため、事前に規定した内因性及び外因性民族的要因ごとにプライマリーエンドポイントに対するセマグルチド 2.4 mg の効果を評価した。

評価した内因性及び外因性民族的要因別のプライマリーエンドポイントに関する結果について、臨床的に意味のある違いは認められなかった（図 2.5.4-5 及び図 2.5.4-6）。このことから、関連する患者特性にかかわらず、セマグルチド 2.4 mg は肝組織学的所見を改善することが示唆された。

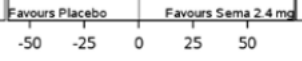
詳細は Module 2.7.3.3.6 に示す。

4553 試験〔FAS（interim）〕の日本人集団において、プライマリーエンドポイント（「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」）のレスポンダーの割合の群間差（セマグルチド 2.4 mg 群－プラセボ群）の推定値は、全集団における群間差の推定値と一貫していた。詳細は Module 2.7.3.3.6.3 及び Consistency report（Module 5.3.5.4）Section 3.2 に示す。

内因性及び外因性民族的要因別のセマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性の評価の概要は 2.5.5.7 項に示す。

図 2.5.4-5　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失－72 週でのサブグループ別のレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim）

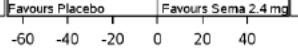
Subgroup	Sema 2.4mg (N)	Placebo (N)	EDP(95%CI)	Sema 2.4mg Prop.responders	Placebo Prop.responders
Sex					
Male	221	122	25.80 [14.46 ; 37.13]	65.5	39.7
Female	313	144	31.41 [21.40 ; 41.41]	61.1	29.7
Missing	0	0			
Age at baseline					
<45 years	77	49	24.84 [6.36 ; 43.32]	63.4	38.5
>=45 to <65 years	319	153	28.95 [19.09 ; 38.81]	63.3	34.4
>=65 years	138	64	30.91 [15.88 ; 45.94]	61.8	30.9
Missing	0	0			
Race					
Asian	142	74	24.59 [10.32 ; 38.86]	62.0	37.4
White	361	179	30.32 [21.07 ; 39.56]	63.6	33.3
Other Races	24	12	22.85 [-11.25 ; 56.95]	56.2	33.3
Missing	7	1			
Ethnicity					
Hispanic or Latino or Not reported	110	53	24.47 [7.08 ; 41.87]	63.1	38.6
Not Hispanic or Latino	420	212	29.16 [20.76 ; 37.55]	62.6	33.4
Missing	4	1			
Type 2 diabetes status at baseline					
Type 2 Diabetes, Yes	296	151	24.42 [14.30 ; 34.53]	60.1	35.7
Type 2 Diabetes, No	238	115	33.98 [22.65 ; 45.31]	66.5	32.5
Missing	0	0			
Glycaemic status at baseline[a]					
Normo-glycemia (HbA1c<5.7%)	90	42	43.19 [25.66 ; 60.71]	68.3	25.1
Pre-diabetes (HbA1c>=5.7%)	148	73	28.63 [14.13 ; 43.12]	65.4	36.7
Missing	0	0			
Fibrosis stage at baseline					
F2	169	81	28.53 [14.83 ; 42.23]	65.8	37.2
F3	365	185	28.61 [19.59 ; 37.63]	61.6	33.0
Missing	0	0			
Body mass index at baseline					
<27kg/m2	73	32	22.99 [1.77 ; 44.22]	57.7	34.7
>=27 to <30 kg/m2	79	33	25.37 [3.92 ; 46.83]	66.3	40.9
>=30 to <35 kg/m2	173	79	36.64 [23.28 ; 49.99]	66.1	29.4
>=35 kg/m2	209	121	25.06 [13.64 ; 36.47]	60.9	35.9
Missing					
AST					
AST, <=ULN	125	60	31.07 [15.55 ; 46.59]	68.4	37.3
AST, >ULN to <=3xULN	367	185	27.72 [18.62 ; 36.82]	61.7	34.0
AST, >3xULN	42	21	29.00 [1.60 ; 56.41]	57.2	28.2
Missing	0	0			
ALT					
ALT, <=ULN	235	116	30.65 [19.38 ; 41.91]	65.6	34.9
ALT, >ULN to <=3xULN	280	138	27.06 [16.57 ; 37.56]	61.0	33.9
ALT, >3xULN	19	12	26.62 [-10.60 ; 63.85]	59.9	33.3
Missing	0	0			
ALP					
ALP, <= ULN	510	254	29.20 [21.48 ; 36.91]	64.1	34.9
ALP, >ULN	24	12	16.69 [-17.16 ; 50.54]	39.3	22.6
Missing	0	0			
Renal function at baseline					
Normal(eGFR >= 90 mL/min/1.73 m^2)	379	193	25.29 [16.28 ; 34.30]	61.7	36.4
Mild, moderate or severe(eGFR >= 15 to <90 ml	154	73	37.02 [23.46 ; 50.57]	65.8	28.8
Missing					
Trial product pen-injector					
DV3396	475	234	28.36 [20.42 ; 36.30]	63.0	34.7
PDS290	58	32	31.06 [8.05 ; 54.07]	62.8	31.8
Missing					
Region					
Asia	132	69	25.38 [10.63 ; 40.14]	63.6	38.3
North America	183	97	30.42 [17.44 ; 43.40]	63.3	32.9
South America	41	22	21.22 [-5.26 ; 47.71]	65.3	44.1
Europe	143	59	34.86 [20.17 ; 49.56]	60.2	25.3
Other	35	19	23.10 [-5.07 ; 51.27]	66.7	43.6
Missing	0	0			



a: The analyses included those without T2D at baseline. Unstratified CMH test. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event before the week 72 visit will be handled as non-responders. Resolution of steatohepatitis is defined as a NAS of 0-1 for inflammation, 0 for ballooning and any value for steatosis according to NASH CRN. No worsening of liver fibrosis is defined as no increase in fibrosis score. Fibrosis is graded on the NASH CRN fibrosis scale from 0-4. AST: Aspartate Aminotransferase. ALT: Alanine Aminotransferase.
ALP: Alkaline Phosphatase, T2D: type 2 diabetes.

図 2.5.4-6　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善－72 週でのサブグループ別のレスポンダーの割合－4553 試験（Part 1）－FAS（interim）

Subgroup	Sema 2.4mg (N)	Placebo (N)	EDP(95%CI)	Sema 2.4mg Prop.responders	Placebo Prop.responders
Sex					
Male	221	122	16.93 [6.79 ; 27.06]	37.9	20.9
Female	313	144	12.49 [3.18 ; 21.80]	36.0	23.6
Missing	0	0			
Age at baseline					
<45 years	77	49	21.93 [5.36 ; 38.51]	43.0	21.1
>=45 to <65 years	319	153	12.22 [3.13 ; 21.32]	36.0	23.8
>=65 years	138	64	15.25 [1.72 ; 28.77]	35.2	19.9
Missing	0	0			
Race					
Asian	142	74	12.83 [-0.23 ; 25.90]	36.7	23.8
White	361	179	17.56 [9.21 ; 25.91]	38.1	20.6
Other Races	24	12	-21.80 [-54.57 ; 10.97]	19.9	41.7
Missing	7	1			
Ethnicity					
Hispanic or Latino or Not reported	110	53	9.62 [-5.72 ; 24.96]	31.4	21.8
Not Hispanic or Latino	420	212	15.48 [7.78 ; 23.18]	38.1	22.6
Missing	4	1			
Type 2 diabetes status at baseline					
Type 2 Diabetes, Yes	296	151	8.90 [-0.46 ; 18.26]	34.5	25.6
Type 2 Diabetes, No	238	115	21.56 [11.57 ; 31.56]	39.6	18.0
Missing	0	0			
Glycaemic status at baseline[a]					
Normo-glycemia (HbA1c<5.7%)	90	42	35.48 [20.95 ; 50.02]	45.0	9.5
Pre-diabetes (HbA1c>=5.7%)	148	73	13.38 [0.22 ; 26.54]	36.3	22.9
Missing	0	0			
Fibrosis stage at baseline					
F2	169	81	19.96 [8.17 ; 31.76]	38.6	18.6
F3	365	185	11.98 [3.58 ; 20.38]	36.0	24.0
Missing	0	0			
Body mass index at baseline					
<27kg/m2	73	32	4.47 [-15.85 ; 24.79]	35.2	30.7
>=27 to <30 kg/m2	79	33	23.61 [3.98 ; 43.23]	46.7	23.1
>=30 to <35 kg/m2	173	79	17.35 [4.81 ; 29.89]	39.5	22.2
>=35 kg/m2	209	121	11.12 [1.10 ; 21.14]	31.4	20.3
Missing					
AST					
AST, <=ULN	125	60	13.01 [-1.30 ; 27.31]	35.9	22.9
AST, >ULN to <=3xULN	367	185	14.37 [6.10 ; 22.65]	36.9	22.5
AST, >3xULN	42	21	19.27 [-5.49 ; 44.03]	38.8	19.5
Missing	0	0			
ALT					
ALT, <=ULN	235	116	10.60 [0.14 ; 21.05]	34.7	24.1
ALT, >ULN to <=3xULN	280	138	18.63 [9.26 ; 27.99]	38.8	20.2
ALT, >3xULN	19	12	2.42 [-32.82 ; 37.66]	32.2	29.8
Missing	0	0			
ALP					
ALP, <= ULN	510	254	13.89 [6.82 ; 20.96]	37.1	23.2
ALP, >ULN	24	12	26.13 [1.15 ; 51.12]	30.4	4.2
Missing	0	0			
Renal function at baseline					
Normal(eGFR >= 90 mL/min/1.73 m^2)	379	193	13.79 [5.68 ; 21.90]	36.2	22.4
Mild, moderate or severe(eGFR >= 15 to <90 ml	154	73	15.65 [2.82 ; 28.48]	37.9	22.2
Missing					
Trial product pen-injector					
DV3396	475	234	13.86 [6.56 ; 21.15]	37.2	23.4
PDS290	58	32	18.54 [-1.12 ; 38.21]	33.3	14.8
Missing					
Region					
Asia	132	69	12.68 [-1.02 ; 26.39]	37.9	25.3
North America	183	97	14.79 [3.25 ; 26.34]	35.6	20.8
South America	41	22	-2.01 [-26.51 ; 22.48]	27.6	29.6
Europe	143	59	25.93 [12.75 ; 39.10]	41.4	15.5
Other	35	19	-1.96 [-28.62 ; 24.69]	30.6	32.6
Missing	0	0			



a: The analyses included those without T2D at baseline. Unstratified CMH test. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event before the week 72 visit will be handled as non-responders. Improvement in fibrosis is defined as >= 1 grade improvement on the NASH CRN fibrosis scale. No worsening of steatohepatitis is defined as no increase from baseline in NAS score for ballooning, inflammation or steatosis. CI: Confidence interval. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. EDP: Estimated difference in responder proportions. N: Number of subjects. Prop. Responders %: proportion of responders in percentage. AST: Aspartate Aminotransferase. ALT: Alanine Aminotransferase. ALP: Alkaline Phosphatase. T2D: type 2 diabetes.

2.5.4.7　推奨用法・用量に関する解析

実施した解析に基づくと、F1～F3 の NASH 患者において、セマグルチドの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量は認められなかった（2.5.3.2.3 項）。また、4553 試験の肝組織学的所見に基づくプライマリーエンドポイント（2.5.4.6 項）ならびに安全性及び忍容性プロファイル（2.5.5.7 項）に臨床的に意味のある違いをもたらす内因性及び外因性民族的要因は認められなかった。

したがって、目標とする効能・効果のとおり、中等度から高度に線維化が進行したすべての NASH 患者に対して、推奨維持用量であるセマグルチド 2.4 mg を週 1 回皮下投与することは適切と考える。本患者集団には、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者も含まれる（2.5.3.2.1 項）。

推奨用法・用量の裏付けとなる詳細な説明を以下に記載する。

2.5.4.7.1　用量－反応関係

4296 試験では、プライマリーエンドポイント（72 週における「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」）について 3 用量（0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg）のセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の用量－反応関係を評価した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 8.2〕。この解析により、セマグルチドの用量とエンドポイントに対する効果との間に正の相関があることが示された〔4296 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.2.16〕。

詳細は Module 2.7.3.4.2 に示す。

2.5.4.7.2　曝露－反応関係

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験のプライマリーエンドポイントに関する曝露－反応解析の結果の概要は 2.5.3.5 項に示した。

いずれのプライマリーエンドポイントについても、両試験の 72 週でこれらのエンドポイントを達成した被験者の割合は、両試験で認められた曝露量範囲では、セマグルチドの曝露量の増加に伴い高くなった。これらの曝露－反応関係は、サブグループ間で違いは認められなかった。特に、体重はセマグルチドの曝露量と負の相関を示す共変量であることが確認されているが、有効性は体重に関係なく認められた。このように、セマグルチド 2.4 mg で認められた曝露量範囲では、すべての被験者において、無作為割り付けから 72 週までに肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成するのに十分な曝露量が得られた。オゼンピック及びウゴービの臨床開発プログラムにおける結果と一致して、4553 試験（Part 1）では体重に関しても曝露－反応関係が認められた。

4553 試験（Part 1）では、評価したすべての有効性エンドポイント及び忍容性の評価における曝露－反応関係について、日本人被験者と非日本人被験者で違いは示唆されなかった（Module 2.7.2.3.3）。

2.5.4.8　効果の持続

本概括評価に示した NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の肝臓に関するベネフィットは、主に 4553 試験及び 4296 試験における肝組織学的所見に関連するプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに基づいている。これらのエンドポイントは臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いサロゲートエンドポイントであると考えられ、4553 試験の Part 2 でこのベネフィットを確

認し、さらに明らかにする。したがって、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床的有効性の持続は 4553 試験の Part 2 においても評価が行われる。

4553 試験の Part 1 で得られたデータに基づいて、肝酵素値〔ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）〕、肝画像検査〔TE（FibroScan）により測定した肝硬度及び肝脂肪量（CAP 値）〕ならびにバイオマーカー（FAST スコア及び ELF スコア）の推移など、NASH 又はセマグルチドに関連するエンドポイントについて、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床的有効性の持続を予備的に評価した（Module 2.7.3.5.2）。総合すると、これらの評価の結果より、4553 試験（Part 1）では F2 又は F3 の NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の治療効果は長期にわたって持続し、肝関連のバイオマーカー及びその他の主要な有効性パラメータの変化は、セマグルチドの投与開始後の早い段階から認められ、72 週まで持続することが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、Module 2.7.4 に記載した詳細な評価に基づいて NASH におけるセマグルチドの臨床的安全性の概要を示す。

本概括評価に示す NASH 患者におけるセマグルチドの安全性評価は、これまでの開発プログラムのデータ及び市販後のデータから蓄積されたセマグルチドの安全性に関する知見を基盤としている。これには、完了した臨床試験でセマグルチドの投与を受けた 40000 例を超える被験者のデータならびにウゴービ、オゼンピック又はリベルサスの投与を受けた約 2000 万人の患者の市販後データが含まれる（Module 2.7.4.6）。

2.5.5.1 臨床的安全性の評価の基盤

2.5.5.1.1 安全性データの評価方法

下記に記載した以外の安全性の評価方法に関する詳細は Module 2.7.4.1.1.6 に示す。

本概括評価では 4553 試験（中間評価、第 3 相）及び 4296 試験（第 2 相）のデータに焦点をあてている（2.5.1.4 項）。これらの試験は NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性評価の基盤になるものと考えられる。これらの試験は、安全性評価に寄与する投与法（投与用量及び投与頻度）、ならびに試験対象集団及び曝露期間が異なるため、安全性の評価は試験ごとに行った。さらに、この安全性の評価は、4492 試験〔肝生検により診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象とした第 2 相試験〕及び 4381 試験（肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした臨床薬理試験）のデータにより支持された。

この安全性の評価には、それぞれの試験で報告された有害事象の評価が含まれる。有害事象は、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者の数、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者の割合、発現件数、単位時間あたりの発現件数〔曝露期間（PYE）あたり／観察期間（PYO）あたりの発現件数〕によって要約する。さらに、4553 試験については、リスク時間あたりの事象の発現件数〔リスク時間 100 人･年（PYI）あたりの発現件数〕を算出した。

観察期間

各試験で得られたデータの安全性評価では、2 つの観察期間を事前に定義した（Module 2.7.4.1.1.6.1）。評価において被験者が寄与するベースライン後のデータポイントは観察期間によって決まる。観察期間は以下のとおりである。

- In-trial 観察期間：試験において被験者を追跡する期間。各被験者の in-trial 観察期間は無作為割り付け日から事前に規定した日のうち最も早い日までの期間とする（Module 2.7.4.1.1.6.1）。
- On-treatment 観察期間：被験者が治験薬の投与を受けている期間。On-treatment 観察期間は、治験薬の初回投与日から開始し、治験薬の最終投与後の事後調査期間が含まれる。最終投与後の事後調査期間は以下のとおりとする。
    - 7 週間（49 日間）：有害事象、イベント判定の対象となる事象及び低血糖を評価する。
    - 1 週間（7 日間）：臨床検査値、身体所見及び脈拍を評価する。

In-trial 観察期間及び on-treatment 観察期間の総期間は、それぞれ観察人年（PYO）及び曝露人年（PYE）で表す。

事前に規定した注目すべき安全性領域の評価（2.5.5.5 項）では、適用する観察期間を事前に規定した。適用する観察期間の概要を Module 2.7.4、表 2.7.4.1-2 に示す。

2.5.5.1.2　安全性解析データセット

安全性に関する評価はすべて安全性解析対象集団（SAS）に含まれる被験者に対して実施した。SAS には治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれる。SAS の被験者は、試験期間中に実際に投与された治験薬に従って評価された。

4553 試験では、SAS が 4553 試験の中間評価に基づくものであることを示すため、SAS を「SAS（interim）」と表記する。中間評価のためのデータ cut-off date（2024 年 9 月 5 日）時点で、SAS（interim）には治験薬の投与を受けた被験者 1195 例が含まれた。4553 試験は実施中であるため、SAS（interim）の被験者の曝露期間は 72 週間より短い場合も長い場合もある。中間評価の時点での SAS（interim）の被験者における曝露期間の平均値は 85 週間であった。

4296 試験では、肝線維化ステージ（F1～F3）にかかわらず、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 319 例を SAS に含めた。

4553 試験の SAS 及び中間評価の詳細は Module 2.7.4.1.1.6 に示す。

2.5.5.2　安全性評価

NASH を適応とするセマグルチド 2.4 mg の安全性評価に用いた評価項目の概要は Module 2.7.4.1.1.5 に示す。安全性評価では、曝露量、報告された有害事象、事前に規定した注目すべき安全性領域、臨床検査所見、内因性及び外因性民族的要因により定義したサブグループを含む特別な患者集団及び状況下における安全性について評価を行った。

4553 試験及び 4296 試験では、ノボ ノルディスク社とは独立した外部のイベント判定委員会が盲検下で実施するイベント判定のため、特定の種類の有害事象をイベント判定委員会に報告した。イベント判定委員会による判定の対象となる事象の種類の概要は Module 2.7.4、表 2.7.4.1-3 に示す。4492 試験及び 4831 試験ではイベント判定は実施しなかった。

2.5.5.2.1　データ収集

試験実施期間中、治験責任医師の報告により有害事象を収集した。有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、好ましくない、意図しない、あらゆる徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病（新規発症又は悪化）のことである。有害事象は試験実施期間中に該当する MedDRA バージョンを用いてコーディングされ、各試験のデータベースロック時点で利用可能な MedDRA バージョンに従って報告された。有害事象に関するデータ収集の詳細は Module 2.7.4.2.1.1 に示す。

2.5.5.2.2　注目すべき安全性領域

GLP-1 受容体作動薬の使用経験ならびに規制当局の助言及び要件に基づいて、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性の評価で特に注目すべきものとして、注目すべき安全性領域を事前に規定し

た。Module 2.7.4、表 2.7.4.1-2 に示すとおり、個々の注目すべき安全性領域は、その領域に適した複数の方法及びデータソースを組み合わせて評価した。この評価の結果の概要を 2.5.5.5 項に示す。

2.5.5.3 全体的な安全性及び忍容性プロファイル

全体的にみると、4553 試験（中間評価）、4296 試験、4492 試験及び 4381 試験で報告された有害事象は、これまでに実施された他の適応症でのセマグルチドの臨床試験で報告されたものと一致していた [4, 5, 8, 10]。安全性プロファイルは F1～F4c の NAFLD/NASH 患者を通じて大きな違いはみられなかった。詳細な結果を Module 2.7.4.2.1 に示す。

いずれの試験においても、有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は、全体的にプラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった（Module 2.7.4.2.1.3）。この群間差は主に、胃腸障害の有害事象（主に悪心、下痢、便秘及び嘔吐）を発現した被験者の割合がプラセボ群と比較してセマグルチド群で高かったことによる。これらの事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、用量漸増期間に認められた。

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験の試験実施期間中に 10 例が死亡した（2.5.5.4 項）。4492 試験及び 4381 試験では死亡例はみられなかった。転帰「死亡」の事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

4553 試験（中間評価）では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。4296 試験、4492 試験及び 4381 試験では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。4296 試験では、重篤な有害事象、重度の有害事象又は転帰が「未回復」の有害事象を発現した被験者の割合に関してセマグルチド群間で明らかな用量－反応関係は認められなかった。いずれの試験においても、重篤な有害事象は様々な器官別大分類及び基本語で報告され、大部分の事象は治験薬との因果関係が「なし」と判定された（Module 2.7.4.2.1.6）。

4553 試験の中間評価の時点で、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。胃腸障害の有害事象によりセマグルチド 2.4 mg の投与を中止した被験者の割合は、これまでに実施されたセマグルチドの第 3 相試験と比較して低かった [4, 5]。4296 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、他の投与群と比較してセマグルチド 0.2 mg 1 日 1 回投与群で高かった。補助的試験（4381 試験及び 4492 試験）では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は少なかった。いずれの試験においても、大部分の事象は非重篤で、軽度又は中等度であり、様々な器官別大分類で報告された（Module 2.7.4.2.1.7）。

4296 試験では、F1～F3 の NASH 患者を含む試験対象集団全体と F2～F3 の NASH 患者を含むサブグループで安全性プロファイルに違いはないと考えられた。

2.5.5.4 死亡

4553 試験（中間評価）では、試験実施期間中に 9 例（セマグルチド 2.4 mg 群 3 例、プラセボ群 6 例）が死亡した。4296 試験では 1 例（セマグルチド 0.2 mg 1 日 1 回投与群）が死亡した。各試験を通じて特定の事象が多く発現することはなかったが、数例の死亡は心血管代謝疾患又は悪性新生物によ

るものであった。転帰「死亡」の事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

詳細は Module 2.7.4.2.1.5 に示す。

2.5.5.5 注目すべき安全性領域

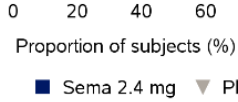
NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性の評価において特に注目すべきものとして事前に規定した注目すべき安全性領域について、関連する所見の概要を、肝臓の安全性（肝障害：2.5.5.5.1 項）、規制当局により GLP-1 受容体作動薬の注目すべき領域とされている胆嚢関連障害（2.5.5.5.2 項）、肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg と所見の異なった低血糖（2.5.5.5.3 項）に重点を置いて以下に提示する。その他の注目すべき安全性領域で認められた所見については、以下に要約する。

それぞれの注目すべき安全性領域の背景情報及び試験ごとの詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2 に示す。

4553 試験（中間評価）におけるそれぞれの注目すべき安全性領域の結果を図 2.5.5-1 に示す。

図 2.5.5-1　　注目すべき安全性領域別の有害事象：on-treatment 観察期間〔4553 試験、SAS（interim）〕

Safety focus area	Sema 2.4 mg N	%	R	Placebo N	%	R
Gastrointestinal disorders	556	(69.5)	185.7	185	(46.8)	72.2
COVID-19	143	(17.9)	11.8	85	(21.5)	14.8
Cardiovascular disorders	86	(10.8)	9.4	42	(10.6)	8.6
Psychiatric disorders	69	(8.6)	6.8	29	(7.3)	5.4
Neoplasms	66	(8.3)	6.3	37	(9.4)	8.5
Allergic reactions	61	(7.6)	5.2	27	(6.8)	5.6
Drug related hepatic disorders	40	(5.0)	4.3	29	(7.3)	7.5
Injection site reactions	32	(4.0)	3.2	17	(4.3)	3.2
Hepatic injury	29	(3.6)	3.0	25	(6.3)	5.3
Gallbladder-related disorders	20	(2.5)	1.9	6	(1.5)	1.1
Retinal disorders	18	(2.3)	1.8	11	(2.8)	2.2
Medication errors, overdose, abuse/misuse	17	(2.1)	1.3	4	(1.0)	0.6
Malignant tumours	13	(1.6)	1.1	9	(2.3)	2.1
Rare events	13	(1.6)	1.1	5	(1.3)	1.4
Hepatic failure	8	(1.0)	0.8	6	(1.5)	1.1
Hypoglycaemia	7	(0.9)	1.0	3	(0.8)	1.0
Acute renal failure	5	(0.6)	0.7	2	(0.5)	0.3
Acute pancreatitis	3	(0.4)	0.2	2	(0.5)	0.3
Fertility disorders	3	(0.4)	0.2	1	(0.3)	0.2



%: Percentage of subjects with at least one event, N: Number of subjects with at least one event, R: Event rate (number of events per 100 PYE/PYO). Figure is sorted in descending order on percentage within Semaglutide 2.4 mg.

全体として、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の注目すべき安全性領域の評価では、これまでに実施された他の適応症でのセマグルチドの臨床試験における評価[4, 5, 8, 10]と比較して、セマグルチド 2.4 mg について新たな安全性の懸念は認められなかった。

胃腸障害

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験では、GLP-1 受容体作動薬の既知のクラス効果として予測されたとおり、最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害であった。胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。大部分の事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。胃腸障害の有害事象のうち最も高頻度に報告されたのは悪心、下痢、便秘及び嘔吐であり、大部分は用量漸増期間中に認められた。詳細は Module 2.7.4.2.2.4 に示す。

心血管障害

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験における心血管障害の評価において、投与群間で有害事象の報告に大きな違いは認められなかった。これまでに実施された他の適応症でのセマグルチドの臨床試験 [4, 5, 8, 10] と一致して、セマグルチド 2.4 mg により脈拍数がやや増加した。血圧の低下量はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で大きかった（2.5.4.4.2.1 項）。4553 試験のイベント判定委員会による心血管障害の評価において安全性の懸念は認められなかった。心血管アウトカム試験である EX9536-4388 試験における事前に規定したサブグループ評価では、NASH のリスクが高いと考えられた、心血管系疾患を有する過体重又は肥満患者において、セマグルチド 2.4 mg により MACE のリスクが低下することが示された。詳細は 2.5.4.4.2 項及び Module 2.7.4.2.2.8 に示す。

新生物

4296 試験では、注目すべき安全性領域である新生物（良性及び悪性）の有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で高かった。この発現傾向は 4553 試験（中間評価）では認められず、新生物の有害事象を発現した被験者の割合はセマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。いずれの試験においても、大部分の事象は非重篤で、軽度であった。すべての事象を事象ごとに詳細に評価したが、安全性の懸念は認められなかった。4553 試験（中間評価）のセマグルチド 2.4 mg 群で膵癌が 1 件報告された。これらの試験では甲状腺髄様癌の報告はなかった。詳細は Module 2.7.4.2.2.9 に示す。

その他の注目すべき安全性領域及び抗セマグルチド抗体

その他の注目すべき安全性領域の結果について、投与群間で大きな違いは認められなかった。これらの注目すべき安全性領域で認められた所見は 2 つの試験〔4553 試験（中間評価）及び 4296 試験〕で一貫しており、またこれまでのセマグルチドの臨床試験で認められたものと一致していた。詳細は Module 2.7.4.2.2 に示す。

4553 試験（中間評価）の 3 例及び 4296 試験の 7 例において抗セマグルチド抗体が認められた。補助的試験（4492 試験及び 4381 試験）では、抗セマグルチド抗体の測定は行わなかった。全体として、抗セマグルチド抗体の産生がセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに影響を及ぼすとは示唆されなかった。詳細は Module 2.7.4.2.2.13.4 に示す。

2.5.5.5.1　肝障害（薬剤性肝障害を含む）

肝毒性及び薬剤性肝障害（DILI）は、規制当局により NASH を適応とする新薬の注目すべき安全性領域とされている [24, 122]。一般的に、NASH 患者は肝疾患により肝事象を発現するリスクが高い。

現在上市されている GLP-1 受容体作動薬が肝毒性を有することは確認されておらず、セマグルチドの非臨床毒性試験ではセマグルチドの投与に関連した肝毒性は示されていない [4, 5]。セマグルチドは全身に広く分布する酵素によって代謝され、セマグルチドの代謝を単独で担う臓器はないと考えられる。GLP-1 受容体は肝細胞では検出されていない [14]。

2 型糖尿病又は肥満症に対するセマグルチドの臨床開発プログラムでは、肝臓の安全性に関連する懸念は認められなかった。2 型糖尿病に対するセマグルチド（皮下投与及び経口投与）の臨床開発プログラムにおいて、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能の被験者を対象とした臨床薬理試験で、セマグルチドの薬物動態特性、安全性又は忍容性に対する肝機能障害の明らかな影響は認められなかった [123]（結果の概要は 2.5.3.2.1 項）。

注目すべき安全性領域である「肝障害」は、4553 試験、4296 試験、4492 試験及び 4381 試験で評価した。4553 試験では、肝代償不全に関連する有害事象、肝疾患に関連する MELD スコアの上昇（15 以上）及び薬剤性肝障害の可能性のある事象は、イベント判定のために独立した外部のイベント判定委員会に報告された。評価方法の詳細は Module 2.7.4.2.2.5 に示す。

総合すると、これらの 4 試験の結果に基づくと、F1～F4c の NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の肝臓に対する安全性プロファイルは許容可能なものであった。概要を以下に示す。詳細については、Module 2.7.4.2.2.5 に示す。

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、肝事象を発現した被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数はセマグルチド 2.4 mg（5.0%、4.3 件/100 観察人・年）とプラセボ群（7.8%、7.6 件/100 観察人・年）で大きな違いは認められなかった。大部分の事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。セマグルチド 2.4 mg 群では治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。最も高頻度に報告された肝事象は臨床検査値上昇に関連するものであり、これらの事象を発現した被験者の割合はいずれもプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で低かった。セマグルチド 2.4 mg 群の 1 例、プラセボ群の 3 例で重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象の詳細は Module 2.7.4、表 2.7.4.2-7 に示す。肝事象のイベント判定委員会による評価において安全性の懸念は認められなかった。

肝臓に関連する臨床検査値を評価した結果、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg で ALT 値及び AST 値の改善が認められた。イベント判定委員会により確定した薬剤性肝障害は認められなかった。4553 試験（中間評価）では、肝臓に関連する臨床検査項目において外れ値が認められた被験者の割合は、総ビリルビン値以外はセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で同様で大きな違いは認められなかった。総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上であった被験者はセマグルチド 2.4 mg 群で 7 例、プラセボ群で 0 例であった。これらの被験者の大部分で、総ビリルビン値は治験薬の投与開始前に既に高く、試験期間中に変動が認められた。

4296 試験

4296 試験では、肝事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 1 日 1 回投与群で 7.7～11.3%、プラセボ群で 13.8%であった。報告された肝事象はいずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。転帰は大部分が「回復」であった。薬剤性肝障害の可能性のある事象の報告はなかった。

試験期間中に肝検査値異常が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で低かった。血液生化学的検査に基づく Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかった。

補助的試験（4381 試験及び 4492 試験）

4492 試験の肝生検により診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者及び 4381 試験の肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者では、肝臓に関連する安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.5.2　胆嚢関連障害

胆石（胆石症）などの胆嚢関連障害は NAFLD をはじめとする代謝リスク因子と関連し、NAFLD と胆石の発現率との間に双方向的な関係（一方が増加すると、もう一方も増加）が認められた [124, 125]。その他のリスク因子は肥満（特に NASH と密接に関連する中心性肥満）、女性、急激かつ大幅な体重減少などであった [126-132]。胆石は、胆嚢炎や急性膵炎などの合併症につながる可能性がある。

胆石は一部の GLP-1 受容体作動薬と関連するとされている。最近のメタアナリシスでは、GLP-1 受容体作動薬の投与により胆嚢又は胆道疾患のリスクが上昇することが示された [133]。このリスクは用量依存的で、GLP-1 受容体作動薬の投与期間が長いほど高い。このため、急性胆石症（胆石症）はすべての GLP-1 受容体作動薬のクラスリスクとみなされている [4, 5, 8, 10-12, 134-145]。

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験で得られた結果の要約を以下に示す。評価方法の詳細ならびに 4553 試験（中間評価）及び 4296 試験で得られた結果の詳細は、Module 2.7.4.2.2.6 に示す。

4553 試験

4553 試験（中間評価）では、胆嚢関連障害の有害事象を発現した被験者の割合はセマグルチド 2.4 mg 群で 2.5%（1.9 件/100 人･年）、プラセボ群で 1.5%（1.1 件/100 人･年）であった。これは、これまでのセマグルチド 2.4 mg（ウゴービ）の臨床試験 [4, 5] の結果と一致していた。事象の大部分は非重篤かつ軽度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。セマグルチド 2.4 mg 群では約 3 分の 2、プラセボ群では半数の事象で、転帰は「回復」又は「軽快」であった。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。

最も高頻度に報告された胆嚢関連障害の事象は胆石症であり、胆石症を発現した被験者の割合はセマグルチド 2.4 mg 群で 1.4%、プラセボ群で 0.8%であった。3 件の重篤な有害事象（急性胆管炎、胆嚢炎及び胆石症）が 2 例（各群 1 例）で報告された。転帰はいずれも「回復」であった。

4296 試験

4296 試験では、胆嚢関連障害を発現した被験者の割合はセマグルチド群で 5.1～7.4%、プラセボ群で 2.5%であった。大部分の事象は非重篤で、軽度又は中等度であった。最も高頻度に報告された胆嚢関連障害の事象は血中ビリルビン増加であった。胆嚢関連の重篤な有害事象は 5 件（いずれもセマグルチド群）報告された。

2.5.5.5.3　低血糖

GLP-1 受容体作動薬はグルコース濃度依存的にインスリンの分泌を促進する。血中グルコース濃度が高くない場合、GLP-1 受容体作動薬はインスリン分泌に対してほとんど又はまったく作用を示さないため、低血糖のリスクは低い [146]。

2 型糖尿病患者では、低血糖を発現する被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、糖尿病に対する基礎治療薬、特にインスリン及びスルホニルウレア薬の影響を受ける。セマグルチド及び他の GLP-1 受容体阻害薬をインスリン又はスルホニルウレア薬と併用して投与した場合には、単剤で投与した場合よりも低血糖のリスクが高い [4, 5, 8, 10]。また、体重減少によりインスリン感受性が改善すると血糖コントロールが改善する。それに応じて血糖降下薬を調節しない場合には、低血糖のリスクが上昇する可能性がある。

4553 試験では、2 型糖尿病を有する被験者で認められた非重篤な低血糖は、有害事象として報告しないが、専用の「Hypoglycaemic Episodes Form」で報告することとしていた。2 型糖尿病を有する被験者で報告された低血糖は、米国糖尿病学会（ADA）2023 分類 [147] に従ってレベル 1～3 に分類した。4296 試験では、低血糖の分類に ADA 2013 分類 [148] を用いた。

評価方法の詳細を Module 2.7.4.2.2.11 に示す。4553 試験（中間評価）及び 4296 試験において、ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者の結果を以下に要約する。詳細（ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者の結果を含む）は Module 2.7.4.2.2.11 に示す。

4553 試験

4553 試験（中間評価）において、低血糖を発現した被験者の割合はプラセボ群（13.1%、51.3 件/100 人･年）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（19.3%、39.6 件/100 人･年）で高かったが、低血糖の単位時間あたりの発現件数はプラセボ群で多かった。いずれの投与群においても、複数の低血糖を発現した被験者が数例おり、このことが単位時間あたりの発現件数に影響した。ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者では、重大な低血糖（レベル 3）はセマグルチド 2.4 mg 群の 2.2%、プラセボ群の 0.5%で報告された。報告されたレベル 3 の低血糖の半数については、血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）を超えていた。大部分の被験者で原因と考えられる要因（インスリン又はスルホニルウレア薬の投与、食事の変更、欠食など）が認められた。

4296 試験

4296 試験では、2 型糖尿病を有する被験者で、低血糖を発現した被験者の割合はセマグルチド群間で異なり、プラセボ群と比較して 2 つのセマグルチド群で高かったが、用量依存性は認められなかった。重大な低血糖の報告はほとんどなく、セマグルチド 0.1 mg 群及び 0.2 mg 群でそれぞれ 2 例以下であった（ADA 2013 分類による [148]）。セマグルチド 0.4 mg 群及びプラセボ群では重大な低血糖は認められなかった。

2.5.5.6 その他の安全性評価

2.5.5.6.1 臨床検査の結果

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験では、いずれの投与群においてもベースラインから 72 週までに血液学的検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4553 試験（中間評価）及び 4296 試験における血液生化学的検査の結果は、これまでに得られたセマグルチドのデータと大きな違いは認められなかった。評価した臨床検査項目の大部分について、セマグルチド群及びプラセボ群のいずれにおいてもベースラインから 72 週まで数値が安定していた。ALT 値及び AST 値の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド群で大きかった。GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで予測されたとおり [4, 5, 8, 10-12, 134-145]、アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇がみられた。フェリチン値はセマグルチド群及びプラセボ群のいずれにおいても低下した。

臨床検査値の評価に関する詳細は Module 2.7.4.3 に示す。

2.5.5.6.2 バイタルサイン

GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスでは、脈拍数が増加することが知られている [149]。一方、収縮期血圧は、肥満症及び 2 型糖尿病におけるセマグルチド皮下投与製剤 [4, 5, 8, 10] や 2 型糖尿病におけるセマグルチド経口投与製剤 [11, 12] など一部の GLP-1 受容体作動薬によって低下し [149]、さらに心血管系疾患を有する被験者においても低下した [84]。

4553 試験（Part 1）の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから 72 週までの変化量の結果は、2.5.4.4.2.1 項に示した。

全体的にみると、4553 試験及び 4296 試験におけるバイタルサイン及び身体所見の結果は、これまでのセマグルチドの開発プログラムで得られた結果と同様であった（Module 2.7.4.4）。

2.5.5.6.3 妊婦及び授乳婦への投与

セマグルチドの妊婦及び授乳婦への投与についての考察は Module 2.7.4.5.4 に示す。セマグルチドの妊婦への投与に関するデータは十分に得られていない。このため、妊娠中にはセマグルチドを使用すべきでない。妊娠可能な女性には、セマグルチドの投与中は避妊法を用いることが推奨される。妊娠を希望する場合又は妊娠した場合にはセマグルチドの投与を中止する必要がある。妊娠を予定している場合は、セマグルチドの半減期が長いことから少なくとも 2 ヵ月前にはセマグルチドの投与を中止する必要がある [4-6, 8, 10]。

2.5.5.6.4 過量投与及び乱用

セマグルチドの過量投与は胃腸障害と関連し、脱水を生じる可能性がある。過量投与が認められた場合には、患者の臨床徴候を観察し、適切な支持療法を開始する必要がある。

4553 試験（中間評価）では、過量投与の報告は少なく、過量投与が認められた被験者の割合及びその単位時間あたりの発現件数はセマグルチド 2.4 mg（0.8%、0.4 件/100 人･年）とプラセボ群（0.5%、0.3 件/100 人･年）で大きな違いは認められなかった。いずれの事象も非重篤で軽度であり、転帰は「回復」で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2 型糖尿病及び肥満症に対するセマグルチドの開発プログラムの非臨床試験及び臨床試験で得られた薬理データから、セマグルチドの乱用の可能性は示唆されていない。4553 試験（中間評価）では、乱用又は誤使用が 2 件（各群 1 件）報告された。

詳細は Module 2.7.4.2.2.16、Module 2.7.4.5.5 及び Module 2.7.4.5.6 に示す。

2.5.5.7 各サブグループにおける安全性及び忍容性プロファイル

4553 試験の SAS（interim）に含まれる被験者の on-treatment 観察期間に得られたデータに基づいて、事前に規定した内因性民族的要因（性別、ベースラインの年齢、人種、民族、ベースラインの糖尿病の有無、ベースラインの血糖状態、ベースラインの肝線維化ステージ、ベースラインの BMI、ベースラインの痩せ型（lean）NASH の有無、ベースラインの肝機能及び腎機能）及び外因性民族的要因（注入器及び地域）が、プラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。

本評価にあたっては、セマグルチド 2.4 mg 群のサブグループ間における有害事象の報告パターンの比較に加え、サブグループ間における報告された器官別大分類／基本語の違いを検討した。さらに、セマグルチド 2.4 mg 群の各サブグループにおける有害事象の報告パターン（器官別大分類／基本語を含む）を対応するプラセボ群の各サブグループと比較した。内因性及び外因性民族的要因の各サブグループに含まれる被験者数が少ない場合があるため、結果の解釈は慎重に行った。

全体として、4553 試験（中間評価）でのサブグループの評価において、セマグルチド 2.4 mg に関して、新たな安全性の懸念は認められず、いずれの内因性及び外因性民族的要因のサブグループにおいても有害事象プロファイルの明らかな違いは認められなかった。NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性プロファイルのサブグループ別の評価の詳細は、Module 2.7.4.5.1 に示す。

F2～F3 の NASH 患者を対象とした 4553 試験では、これまでのセマグルチドの臨床開発プログラムでは実施していないサブグループ解析〔ベースラインの肝線維化ステージ（F2 及び F3）別の有害事象、ベースラインの BMI（27 kg/m^2 未満及び 27 kg/m^2 以上）別の有害事象の解析〕を実施した。これらのサブグループでは安全性の懸念は認められなかったが、わずかな差が認められたため、以下に要約する。

セマグルチド 2.4 mg 群では、すべての有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合は、F3 のサブグループと比較して F2 のサブグループで高かった。対応するプラセボ群のサブグループでもすべての有害事象について同じ傾向がみられたが、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合は、F2 のサブグループと F3 のサブグループで大きな違いは認められなかった。

セマグルチド 2.4 mg 群におけるベースラインの BMI 別（BMI 27 kg/m^2 未満及び BMI 27 kg/m^2 以上）の有害事象に関して、器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を発現した被験者の割合は、BMI 27 kg/m^2 以上のサブグループと比較して BMI 27 kg/m^2 未満のサブグループで低かった。一方、食欲減退を発現した被験者の割合は、BMI 27 kg/m^2 以上のサブグループと比較して BMI 27 kg/m^2 未満のサブグループで高かった。これらの違いは、対応するプラセボ群のサブグループでは認められなかった。

セマグルチド 2.4 mg 群のベースラインの BMI が 27 kg/m^2 未満のサブグループで安全性の懸念は認められなかった。ただし、痩せ型（lean）の NASH 患者（非アジア人で BMI 25 kg/m^2 未満、アジア人で 23 kg/m^2 未満）における使用経験は限られている。

4553 試験では 2 つの異なる処方を含むペン型注入器（DV3396 及び PDS290）を用いて治験薬の投与を行った。ペン型注入器別の有害事象に関しては、有害事象を発現した被験者の割合は PDS290 ペン型注入器のサブグループと比較して DV3396 ペン型注入器のサブグループで高かった。しかしながら、この違いは PDS290 ペン型注入器を使用している被験者の試験への登録が遅く、総曝露期間が PDS290 ペン型注入器のサブグループ（321.6 人･年）と比較して DV3396 ペン型注入器のサブグループ（1641 人･年）で長かったことから、予測されたものであった。

以上の安全性及び忍容性の考察に基づくと、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg において、内因性及び外因性民族的要因により定義したサブグループに対して用量調節は必要ないと考えられた。

4553 試験の日本人集団における安全性プロファイルは全集団と同様であった〔SAS（interim）に基づく〕。全集団と同様に、日本人集団において最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害の有害事象（主に便秘、下痢、悪心及び嘔吐）であり、胃腸障害を発現した被験者の割合は日本人集団と全集団で大きな違いは認められなかった。詳細は Module 2.7.4.5.1.3 及び Consistency Report（Module 5.3.5.4） Section 3.3 に示す。

2.5.5.8 肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg との比較

全体的にみると、NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性プロファイルは、以下に示すとおり、肥満症におけるセマグルチド（ウゴービ [4-6]）のこれまでの臨床試験で認められたものと同様であった。詳細は Module 2.7.4.2.1.3.4 に示す。

NASH 患者では、肝臓に対する安全性が極めて重要と考えられる。F1～F4c の NASH 患者が組み入れられた NN9931 臨床開発プログラムの 4 つの臨床試験では、肝臓に関連する安全性の懸念は認められなかった。4553 試験（中間評価）では、肝障害に関連する有害事象を発現した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

生検で NASH と診断された被験者は、これまでのセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムには積極的に組み入れられていない。よって、4553 試験〔SAS（interim）〕では、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の全体的な安全性プロファイルについて、ベースラインの肝線維化ステージ（F2 及び F3）別に評価した。肝線維化ステージに関連して新たな安全性の懸念は認められなかった。また、肝機能に関連するその他の内因性民族的要因についても新たな安全性の懸念は認められなかった。

ベースラインの BMI が 27 kg/m^2 未満の被験者は、肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムには含まれていない。このため、4553 試験〔SAS（interim）〕では、NASH におけるセマグルチド 2.4 mg の全体的な安全性プロファイルは、ベースラインの BMI 別（27 kg/m^2 未満及び 27 kg/m^2 以上）に評価した。ベースラインの BMI が 27 kg/m^2 未満の被験者では新たな安全性の懸念は認められなかった。

結論として、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムでは、肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムと比較して、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　疾患領域

2.5.6.1.1　非アルコール性脂肪肝炎

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は重篤な進行性肝疾患であり、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の一部である。NASH の発病率は世界的に上昇しているが、NASH に対する認識不足や診断の見落としのために過小評価されている可能性がある。NAFLD の世界的有病率は約 30%と推定され、増加傾向にある [28]。国内の NAFLD の有病率は約 30%と推定され、増加傾向にある [32]。全世界の総人口における NASH の有病率は 4～7%と推定されている [28]。

NAFLD 患者の約 20%において、脂肪性肝疾患は NASH に進行する [33]。NASH は、肝細胞の 5%以上に脂肪蓄積（脂肪化）がみられ、炎症及び肝細胞傷害（肝細胞風船様変性）を伴うことが特徴で、肝線維化の所見の有無は問わない [34]。NASH が進行すると、線維化による損傷が肝硬変を引き起こす可能性があり、肝硬変は、代償不全性事象、肝不全、肝細胞癌などのさらなる合併症につながる可能性がある [35]。NASH の進行は合併症のリスクの上昇と関連している。高度に線維化が進行した NASH 患者では、肝関連事象が最も頻度の高い合併症となる。

NAFLD/NASH と心血管リスク上昇の間には強い相関があり、心血管系疾患は合併症や死因の中で頻度が最も高い [39]。

NAFLD 及び NASH は、内臓肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性などの代謝異常と密接に関連しており、肥満や 2 型糖尿病の発症に先立って発症する可能性がある。さらに、NASH 患者において肥満と 2 型糖尿病が存在すると、線維化の進行リスクが高まる [41, 42]。

NAFLD に関連する肝疾患と死亡率は、肥満及び糖尿病の有病率の増加、高齢化に伴い、増加し続けると予測される [33]。

NAFLD の有病率は、一般集団よりも肥満者の方が高く、特に高度肥満者では高い（ある推計によると 90%に達する）[43]。肥満者の約 34%が NASH であると考えられている [44]。別の推計によると NAFLD 患者の 19%は痩せ型（lean）（非アジア人で BMI 25 kg/m^2 未満、アジア人で 23 kg/m^2 未満）である [45]。日本人 NAFLD 患者については、約 21%が痩せ型（lean）であると推定されている [46]。

最近の世界的なデータによると、2 型糖尿病患者の約 66%が NASH を発症しており、そのうち 41%が進行した肝線維化を併発している [47]。

NAFLD と NASH は多因子疾患である。その因子としては、脂質生合成経路の調節異常、酸化ストレス、遺伝的素因、免疫応答の異常、腸内細菌叢の異常（ディスバイオシス）などが挙げられる [35, 48-50]。NAFLD と NASH の病因を、肝脂質蓄積、インスリン抵抗性、炎症、アポトーシス及び肝線維化を介した代謝機能障害の機序と関連付けるエビデンスが増えつつある [51]。

NASH に特異的な臨床症状はないと考えられ、腹痛や疲労などの NASH の臨床症状は、NASH に完全に特異的なものではなく、バリデーションされた質問票以外での定量化は困難である [54, 55]。そのため、NASH の診断が十分に行われないことがあり、NASH 患者が診断される場合、しばしば線維化が進行していたり、疾患進行の後期である肝硬変を有していたりする [56]。

肝線維化の組織学的所見は、肝生検の病理専門医による評価により、NASH CRN の線維化分類に基づいて、F0（肝線維化なし）から F4（肝硬変）に分類される [74]。NASH における肝線維化の進行速度は、1 ステージにつき 7 年と推定されている [50]。また、肝線維化は可逆的である [75, 76]。

非肝硬変の NASH 患者の治療薬の迅速承認／条件付き承認において、FDA 及び EMA により認められているエンドポイントは、「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」である [23, 24]。大きなアンメットメディカルニーズが存在している場合、これらの臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いエンドポイントを達成することが、製造販売承認申請による医薬品承認の根拠となる。臨床的ベネフィットの検証は必要であるが、これにより NASH 患者に対して治療薬を早期に提供することができる [77, 78]。

2.5.6.1.2　現在の治療

現在上市されている NASH の治療薬は resmetirom であるが、本申請の時点で承認されている国は米国のみである。このため、NASH の新しい治療法の開発におけるアンメットメディカルニーズは依然として高い [81]。

これまでは、食事や運動などの生活習慣の改善が標準治療とみなされてきた [60]。セマグルチドをはじめとする GLP-1 受容体作動薬は、現時点では NASH の治療薬として承認されていないが、最新の米国肝臓学会議（AASLD）[60]及び米国臨床内分泌学会（AACE）の臨床診療ガイドラインでは、GLP-1 受容体作動薬の適応疾患を有する患者には、NASH の薬物療法にセマグルチド又は他の GLP-1 受容体作動薬の使用を考慮することを推奨している [34]。AASLD のガイドラインでは、セマグルチドが 2 型糖尿病治療及び肥満治療（体重管理）について承認を得ていること、心代謝改善効果を有していること、ならびに第 1 相及び第 2 相臨床試験で示された NASH に対する改善効果について言及している [60]。さらに、最新の欧州肝臓学会（EASL）のガイダンスでは、NASH 患者の併発疾患の治療に GLP-1 受容体作動薬を最大限に活用することを推奨している [59]。日本の NAFLD/NASH 診療ガイドラインでは、2 型糖尿病を有する NASH 患者に対する GLP-1 受容体作動薬の使用が提案されている [150-153]。

減量･代謝改善手術の適応基準を満たし、かつ非代償性肝硬変がみられない場合、減量･代謝改善手術が NASH 患者の選択肢の 1 つであり、手術から 1 年後には約 80%の患者で NASH が消失することが示されている [60]。しかし、減量･代謝改善手術は手術合併症など重大なリスクを伴う侵襲的な治療である。

NAFLD、NASH、肝線維化又は肝硬変を伴う 2 型糖尿病患者約 190 万例のコホートにおいて実施された最近の解析では、GLP-1 受容体作動薬はインスリンと比較して新たに肝細胞癌を発症するリスクが低く、インスリンや既承認の他の糖尿病治療薬〔メトホルミン、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、ナトリウム-グルコース共役輸送体 2（SGLT-2）阻害薬及びスルホニルウレア薬〕と比較して肝代償不全のリスクが低いことが示された [154]。

2024 年 3 月に、食事療法及び運動療法の補助療法として、F2～F3 の NASH の治療薬として、甲状腺ホルモン受容体 β の部分アゴニストである resmetirom（販売名：Rezdiffra）が FDA により迅速承認制度下で承認された。本申請の時点で、日本国内では本剤は承認されていない。

この他にも NASH の治療薬として開発中の薬剤がある [155-157]。

2.5.6.2 ベネフィット

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験で認められたセマグルチドのベネフィットの概要を以下に示す。詳細は 2.5.4 項及び Module 2.7.3 に示す。

2.5.6.2.1 肝組織学的所見の改善及び他の肝臓に対する効果

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験では、F2～F3 の NASH 患者において最長 72 週間のセマグルチドの投与後に臨床的に意味のある肝組織学的所見の改善が認められた。4553 試験（72 週）では、セマグルチド 2.4 mg はすべての肝臓に関連するエンドポイントにおいて一貫して治療効果を示した。

4553 試験（72 週）では、「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」を達成した被験者（レスポンダー）の割合（推定値）は、プラセボ群（34.3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg（62.9%）で統計的に有意に高く、レスポンダーの割合の群間差の推定値は 28.65%（95%信頼区間：21.09; 36.21、p<0.0001）であった。「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」については、レスポンダーの割合はプラセボ群（22.4%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（36.8%）で統計的に有意に高く、レスポンダーの割合の群間差の推定値は 14.39%（95%信頼区間：7.51; 21.27、p<0.0001）であった。したがって、海外規制当局のガイダンス [23, 24] に従って事前に規定した、これらの臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いサロゲートプライマリーエンドポイントについて、多重性を制御した検証的な検定においてセマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

「NASH の消失」及び「肝線維化の改善」のいずれにおいても効果が認められたことは、肝関連臨床アウトカムにおいて臨床的に意味のある改善を示す可能性が高いと考えられる。

感度分析及び補足的解析により主要解析の結果の安定性が裏付けられた。さらに、プライマリーエンドポイントに関する結果は、評価した内因性及び外因性民族的要因によって違いが認められなかったことから、NASH 患者における肝組織学的所見に対する効果は臨床的に関連のあるすべてのサブグループで同様であることが裏付けられた。

4553 試験の 72 週において、検証的セカンダリーエンドポイントである「肝線維化の改善を伴う NASH の消失」についても、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

セマグルチド 2.4 mg の肝組織学的所見に対する効果の臨床的意義は、NASH 関連バイオマーカー（ALT、AST、PRO-C3、ELF 及び FAST スコア）ならびに画像検査（肝脂肪量及び肝硬度）を含む、事前に規定されたすべての NIT において、プラセボと比較してセマグルチドで臨床的に意味のある改善が示されたことにより裏付けられた。

2.5.6.2.2 心血管代謝リスク因子及び心血管リスクの改善

心血管リスク及び心血管代謝リスク因子（肥満や 2 型糖尿病などの NASH に関連する主な併発疾患を含む）について、プラセボと比較してセマグルチドで臨床的に意味のある改善が認められた。

4553 試験（Part 1）の 72 週の体重減少について、セマグルチド 2.4 mg のプラセボに対する優越性が検証された〔プラセボにより調整したセマグルチド 2.4 mg の体重減少率（群間差）：-8.46%〕。4296 試験でも臨床的に意味のある体重減少が認められた。

4553 試験及び 4296 試験のいずれにおいても、72 週でセマグルチドにより全体的な脂質プロファイルの改善が認められた。4553 試験（Part 1）では、プラセボと比較して統計的に有意な、HDL コレステロ

ールの改善（上昇）、ならびに総コレステロール、遊離脂肪酸及びトリグリセリドの改善（いずれも減少）が認められた。LDL コレステロールの変化率に、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で統計的に有意な差は認められなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に低下した（それぞれ-4.00 mmHg 及び-2.14 mmHg）。

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験では、セマグルチドにより全身性炎症（hsCRP により評価）の統計的に有意な改善が認められた。4553 試験（72 週）におけるプラセボで調整した hsCRP の変化率（群間差）は-42.4%であった。

心血管アウトカム試験である EX9536-4388 試験において、心血管系疾患を有し NASH のリスク（FIB-4≧1.3）のある過体重又は肥満患者 6442 例のサブグループを対象とした、本申請のために別途事前に規定した解析で、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg において、イベント判定委員会により確認された最初の MACE の相対リスクが 26%低下した〔ハザード比：0.74（95%信頼区間：0.63; 0.88、p=0.0005）〕。NASH のリスクのある被験者におけるセマグルチド 2.4 mg による主要な心血管リスクの低下は、他の臨床的に意味のある FIB-4 を用いた基準によるサブグループでの事後解析でも認められた。

2.5.6.2.3　血糖コントロールの改善

NASH は、高血糖を特徴とする 2 型糖尿病と密接に関連している。4553 試験（72 週）では、セマグルチド 2.4 mg により HbA1c の変化量を指標とする血糖コントロールに臨床的に意味のある改善が認められた〔ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者におけるプラセボで調整した低下量（群間差）：1.08%〕。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　全体的な安全性及び忍容性

NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の安全性及び忍容性プロファイルは、これまでにセマグルチドで報告されているプロファイルと一致しており、セマグルチド 2.4 mg について新たな安全性の懸念は認められなかった。以下に要約を示す。詳細は 2.5.5 項及び Module 2.7.4 に示す。

4553 試験（中間評価）では、セマグルチドの既知の安全性プロファイルから予測されたとおり、セマグルチド 2.4 mg 群で最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害（悪心、下痢、便秘及び嘔吐）であった。これらの事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、用量漸増期間中に認められた。胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者の割合は、これまでのセマグルチドの臨床開発プログラムと比較して低かった。推奨される用量漸増法に従った場合、NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の胃腸での忍容性は許容できるものと考えられる。

事前に規定したすべての注目すべき安全性領域については、有害事象の報告はセマグルチド 2.4 mg 群及びプラセボ群で違いはなかった又はわずかであった。

F1～F4c の NASH 患者におけるセマグルチド 2.4 mg の肝臓における安全性プロファイルは許容できるものであった。4553 試験（中間評価）では、肝障害を発現した被験者の割合はセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。肝事象のイベント判定委員会による評価において

安全性の懸念は認められなかった。F1～F3 の NASH 患者集団において安全性を評価した 4296 試験でも同様の結果が得られた。肝生検により診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象とした 4492 試験及び肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした 4381 試験でも、肝臓に関連する安全性の懸念は認められなかった。

4553 試験（中間評価）の 2 型糖尿病を有する被験者では、低血糖を発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で高かった。これは ADA 2023 分類[147]によるいずれのレベルの低血糖でも認められた。低血糖は、2 型糖尿病患者においてセマグルチド 2.4 mg の投与のリスクとして知られているが、セマグルチドの投与を開始する際にスルホニルウレア薬又はインスリンの用量を減量することにより低血糖のリスクを軽減することができる。

4553 試験（中間評価）の事前に規定したサブグループの評価において新たな安全性の懸念は認められなかった。ベースラインの BMI が 27 kg/m^2 未満のセマグルチド 2.4 mg 群の NASH 患者において安全性の懸念は認められなかった。ただし、痩せ型（lean）の NASH 患者（非アジア人で BMI 25 kg/m^2 未満、アジア人で 23 kg/m^2 未満）における使用経験は限られている。

2.5.6.4　エビデンスの強さ

4553 試験（Part 1）の肝組織学的所見に関連するエンドポイントの導出に用いる肝生検の検体は、Biopsy reading process report（Module 5.3.5.4）及び Module 2.7.3.1.3.7 に記載するとおり、トレーニングを受けた技師が採取し、その後、経験のある病理専門医のチームが評価した。以下にプロセスの要約を示す。

4553 試験では、経験のある病理専門医のチーム（各 2 名の病理専門医からなる 3 つのチーム）が実施した適格性を評価するための生検（無作為割り付け前に採取）の判定により、F2～F3 の NASH 患者を特定した。適格性を評価した生検は、72 週時の生検とともに病理専門医チームのうち 1 つが再判定を行い、肝組織学的所見に関連する有効性エンドポイントを導出するためのベースラインとした。病理専門医に対しては被験者 ID 及び生検検体の採取時期（ベースライン又は 72 週時）を盲検化した。このプロセスによってバイアスが軽減されると考えられ、エンドポイントの導出に用いる予定の生検の判定をすべて同じペアの病理専門医が行うことで、臨床的ベネフィットを予測する可能性が高い肝組織学的所見に基づく有効性に関するサロゲートエンドポイントを一貫して導出することができる。

ノボ ノルディスク社は、肝生検の検体採取と判定プロセス（判定結果の解釈におけるバイアスを回避するための対策を含む）が十分に説明され、適切に行われたと評価しており、4553 試験の Part 1 の肝組織学的所見に関連するエンドポイントの評価における強力なエビデンスが得られたと考える。したがって、4553 試験（Part 1）で得られた肝組織学的所見に関する結果を支持するエビデンスのレベルは十分に高く、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg のベネフィット・リスクバランスの頑健な評価が可能と考える。

NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の安全性評価は、セマグルチドの他の適応症での安全性に関する知見を基盤としている。これには、完了した臨床試験でセマグルチドの投与を受けた 40000 例を超える被験者のデータが含まれる。さらに、ウゴービ、オゼンピック又はリベルサスの投与を受けた約 2000 万人の患者の市販後データも考慮している。

2.5.6.5 ベネフィットーリスク評価

中等度から高度に線維化が進行した非肝硬変の NASH 患者において確認されたセマグルチド 2.4 mg のベネフィットとリスクのバランスは良好であり、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる。

臨床開発プログラムでは、セマグルチド 2.4 mg により肝組織学的所見及び他の肝関連のパラメータに臨床的に意味のある改善が認められ、体重が減少するとともに、他の心血管代謝パラメータも改善することが確認された。また、NASH のリスクのある被験者においてセマグルチド 2.4 mg により MACE のリスクが低下することも確認された。安全性及び忍容性プロファイルは、概ね肥満症におけるセマグルチド 2.4 mg（ウゴービ）及び GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスと一致していた。セマグルチドによる肝組織学的所見の改善は代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者では確認されなかったものの、このような被験者におけるセマグルチドの安全性及び忍容性プロファイルは許容できるものと考えられた。

4553 試験における肝生検の検体採取、判定及び判定結果の解釈は十分に説明され、許容できる質であることを含め、本臨床開発プログラムで得られたエビデンスのレベルは十分に高いことから、上記の評価は頑健であると考えられる。

4553 試験及び 4296 試験の日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全集団の結果と一致していた。したがって、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の全集団に基づくベネフィット・リスク評価は日本人 NASH 患者集団に適用できると考えられる。

セマグルチド 2.4 mg による肝組織学的所見の改善が肝代償不全や肝硬変への進展などの臨床的に問題となる肝関連アウトカムの意味のある改善（ベネフィット）につながることを確認するため、引き続き 4553 試験の Part 2 を十分な注意を払って実施する予定である。4553 試験の Part 2 では長期安全性の評価も行う。

結論として、セマグルチド 2.4 mg は、中等度から高度に線維化が進行した非肝硬変の NASH 患者において、許容できる安全性及び忍容性プロファイルを示し、アンメットメディカルニーズに対応する週 1 回投与の有効な治療選択肢となり得ると考えられる。

参考文献

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1), Current step 4 version. 1 May 10 June 1996.
2. Food and Drug Administration (FDA). Code of Federal Regulations (21 CFR 312.120). Foreign clinical studies not conducted under an IND. 2022.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023.
4. Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide) US Prescribing Information (PI). November 2024.
5. Novo Nordisk A/S. Wegovy ® (semaglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). Oct 2024.
6. Novo Nordisk A/S. Wegovy ® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2025.
7. Novo Nordisk A/S. Wegovy® (semaglutide), Canada Product Monograph (PM). November 2024.
8. Novo Nordisk A/S. Ozempic® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). November 2024.
9. Novo Nordisk A/S. Ozempic ® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2024.
10. Novo Nordisk A/S. Ozempic ® (semaglutide), EU Summary of product Characteristics (SmPC). 17 Oct 2024.
11. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). 24 Jan 2024.
12. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 28 Nov 2024.
13. Novo Nordisk A/S. Rybelsus ® (semaglutide), JP package insert, version 4. 2024.
14. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019;30:72-130.
15. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20.
16. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014;38(6):784-93.
17. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, 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(9):1242-51.
18. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest. 2014;124(10):4473-88.
19. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. J Clin Invest. 2014;124(6):2456-63.
20. Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. J Neurochem. 2005;92(4):798-806.
21. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(2):179-91.
22. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24.
23. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Developing drugs for treatment. Dec 2018.
24. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (EMA/CHMP/111529/2024). 2024.
25. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283.
26. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(6):377-86.
27. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(2):193-203.
28. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-47.
29. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
30. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3):531-44.

31. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwope RB, Cebe KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol. 2021;75(2):284-91.
32. The Japan Society of Hepatology and Japanese Society of Gastroenterology. NAFLD/NASH clinical practice guideline 2020. 2021.
33. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67(1):123-33.
34. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28(5):528-62.
35. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatol Commun. 2020;4(4):478-92.
36. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):748-55.e3.
37. Wong RJ, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1920294.
38. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. Gut. 2021;70(7):1375-82.
39. Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(6):938-46.
40. Muzurović E, Peng CC, Belanger MJ, Sanoudou D, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. Hypertension. 2022;79(7):1319-26.
41. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(5).
42. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.
43. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. Metabolism. 2019;92:82-97.
44. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, 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(1):20-30.
45. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(8):739-52.
46. Ito T, Ishigami M, Zou B, Tanaka T, Takahashi H, Kurosaki M, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. Hepatol Int. 2021;15(2):366-79.
47. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024.
48. Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. Clin Med Insights Ther. 2016;8:75-84.
49. Horn CL, Morales AL, Savard C, Farrell GC, Ioannou GN. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. Hepatol Commun. 2022;6(1):12-35.
50. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.
51. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1069-83.
52. Liu W, Baker RD, Bhatia T, Zhu L, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Cell Mol Life Sci. 2016;73(10):1969-87.
53. Malhotra P, Gill RK, Saksena S, Alrefai WA. Disturbances in Cholesterol Homeostasis and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. Front Med (Lausanne). 2020;7:467.
54. Cook NS, Nagar SH, Jain A, Balp MM, Mayländer M, Weiss O, et al. Understanding Patient Preferences and Unmet Needs in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Insights from a Qualitative Online Bulletin Board Study. Adv Ther. 2019;36(2):478-91.

55. Cook N, Geier A, Schmid A, Hirschfield G, Kautz A, Schattenberg JM, et al. The Patient Perspectives on Future Therapeutic Options in NASH and Patient Needs. Front Med (Lausanne). 2019;6:61.
56. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. JHEP Rep. 2022;4(9):100525.
57. Lazarus JV, Chandramouli AS, Mangla KK, Younossi ZM. Comorbidity severity scores and cardiovascular comorbidities in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with and without cirrhosis, in a real-world setting. Presented at the EASL International Liver Congress, June 22-26, 2022, London, United Kingdom. 2022.
58. Cardoso AC, de Figueiredo-Mendes C, C AV-N. Current management of NAFLD/NASH. Liver Int. 2021;41 Suppl 1:89-94.
59. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Obes Facts. 2024:1-70.
60. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023.
61. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? Ulster Med J. 2012;81(1):30-6.
62. Mak AL, Lee J, van Dijk AM, Vali Y, Aithal GP, Schattenberg JM, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Pro-C3 for Hepatic Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Biomedicines. 2021;9(12).
63. Erhardtsen E, Rasmussen DGK, Frederiksen P, Leeming DJ, Shevell D, Gluud LL, et al. Determining a healthy reference range and factors potentially influencing PRO-C3 - A biomarker of liver fibrosis. JHEP Rep. 2021;3(4):100317.
64. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;73(2):252-62.
65. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1104-12.
66. Xu XL, Jiang LS, Wu CS, Pan LY, Lou ZQ, Peng CT, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? J Formos Med Assoc. 2022;121(2):454-66.
67. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54.
68. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Cells. 2020;9(4).
69. Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(2):128-41.
70. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(4):362-73.
71. Wong V, Anstee QM, Geerts A, Skalshøi Kjær M, Ladelund S, Nitze LM, et al. Change in FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score is associated with histological improvement in non-alcoholic steatohepatitis activity. Presented at the AASLD Digital Liver Meeting, November 12–15, 2021. 2021.
72. O'Hara J, Finnegan A, Dhillon H, Ruiz-Casas L, Pedra G, Franks B, et al. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. JHEP Rep. 2020;2(5):100142.
73. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. Gut. 2020;69(8):1382-403.
74. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.
75. Younossi ZM, Noureddin M, Bernstein D, Kwo P, Russo M, Shiffman ML, et al. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations. Am J Gastroenterol. 2021;116(2):254-62.
76. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2022;75(5):1235-46.
77. Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, Ratziu V, Noureddin M. Clinical Trial Landscape in NASH. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2001-14.

78. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011;54(1):344-53.
79. Witkowski M, Moreno SI, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, Nair S. The Economic Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2022;40(8):751-76.
80. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912565.
81. Filozof C, Chow SC, Dimick-Santos L, Chen YF, Williams RN, Goldstein BJ, et al. Clinical endpoints and adaptive clinical trials in precirrhotic nonalcoholic steatohepatitis: Facilitating development approaches for an emerging epidemic. Hepatol Commun. 2017;1(7):577-85.
82. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011;365(17):1597-604.
83. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348:g2646.
84. 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.
85. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715-35.
86. Wang Y, Tu W, Kim Y, Sinks S, He J, Cambon A, et al. Statistical methods for handling missing data to align with treatment policy strategy. Pharm Stat. 2023;22(4):650-70.
87. International Conference on Harmonisation. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety E1, Step 5. June 1995.
88. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(4):806-15.e5.
89. Ratziu V, Hompesch M, Petitjean M, Serdjebi C, Iyer J, Parwani A, et al. Artificial intelligence-assisted digital pathology for non-alcoholic steatohepatitis: current status and future directions. 2024.
90. PathAI. AI-based MASH Scoring: Inc. PathAI; 2024.
91. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO), European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024.
92. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.
93. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Terrault N, Chalasani NP, Abdelmalek MF, et al. Factors Associated With Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2019;156(1):88-95.e5.
94. Diagnostics SH. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) blood test siemens-healthineers.com: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; 2021.
95. Miele L, De Michele T, Marrone G, Antonietta Isgrò M, Basile U, Cefalo C, et al. Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting. Int J Biol Markers. 2017;32(4):e397-e402.
96. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. Hepatology. 2008;47(2):455-60.
97. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. 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(4):1080-8.
98. Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W. Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. J Appl Lab Med. 2019;3(5):815-26.
99. Wai-Sun Wong V, Anstee QM, Nitze LM, Geerts A, George J, Nolasco V, et al. FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score for monitoring histological improvement in non-alcoholic steatohepatitis activity during semaglutide treatment: post-hoc analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. EClinicalMedicine. 2023;66:102310.
100. Nielsen M, Leeming D, Goodman Z, Friedman S, Frederiksen P, Rasmussen D, et al. Comparison of ADAPT, FIB-4 and APRI as non-invasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR screening population. 2021.

101. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2019;1(3):188-98.
102. 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.
103. Verma S, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Jensen C, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. EClinicalMedicine. 2023;55:101737.
104. Mosenzon O, Capehorn MS, De Remigis A, Rasmussen S, Weimers P, Rosenstock J. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):172.
105. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. 2010;51(2):595-602.
106. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007;30(8):2119-21.
107. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(9).
108. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(6):330-44.
109. Diehl AM, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2018;378(8):781.
110. Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. J Am Heart Assoc. 2019;8(11):e012638.
111. Marques P, Francisco V, Martínez-Arenas L, Carvalho-Gomes Â, Domingo E, Piqueras L, et al. Overview of Cellular and Soluble Mediators in Systemic Inflammation Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2023;24(3).
112. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
113. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. Diabetes Metab Syndr. 2022;16(8):102581.
114. David K, Kowdley KV, Unalp A, Kanwal F, Brunt EM, Schwimmer JB, et al. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatology. 2009;49(6):1904-12.
115. Younossi ZM, Stepanova M, Anstee QM, Lawitz EJ, Wai-Sun Wong V, Romero-Gomez M, et al. Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(12):2552-60.e10.
116. Sayiner M, Stepanova M, Pham H, Noor B, Walters M, Younossi ZM. Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. BMJ Open Gastroenterol. 2016;3(1):e000106.
117. Verma M, Paik JM, Younossi I, Tan D, Abdelaal H, Younossi ZM. The impact of hepatocellular carcinoma diagnosis on patients' health-related quality of life. Cancer Med. 2021;10(18):6273-81.
118. Maruish ME, (Ed.). User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.
119. Ware J, Jr.,, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:6.
120. Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E, Smith ER, Gawrieh S, Kettler CD, et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(13):2980-8.e4.
121. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Charlton M, Loomba R, Myers RP, et al. Improvement of hepatic fibrosis and patient-reported outcomes in non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib. Liver Int. 2018;38(10):1849-59.
122. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing Clinical Evaluations. 01 Jul 2009.
123. Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1314-23.
124. Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y, Hao S, Han W, et al. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. Biomolecules. 2022;12(4).
125. Slouha E, Biput SJ, Kuteyi A, Kalloo AE, Gorantla VR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Gallstones: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(9):e45027.
126. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. Am J Surg. 1985;149(4):551-7.

127. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr. 2004;80(1):38-44.
128. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(12):1347-52.
129. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duartez P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. Surg Endosc. 2009;23(7):1640-4.
130. Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. Am J Gastroenterol. 2003;98(5):1032-41.
131. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. Ann Intern Med. 1993;119(10):1029-35.
132. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? Curr Gastroenterol Rep. 2005;7(2):132-40.
133. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA internal medicine. 2022;182(5):513-9.
134. Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). April 2023.
135. Novo Nordisk A/S. Saxenda® (liraglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). October 2024.
136. Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), US Prescribing Information (PI). Jul 2023.
137. Novo Nordisk A/S. Victoza® (liraglutide), EU Summary of product characteristics (SmPC). September 2023.
138. Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), US Prescribing Information (PI). November 2022.
139. Eli Lilly & Co. Trulicity® (dulaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). March 2023.
140. AstraZeneca AB. Byetta® (exenatide), US Prescribing information (PI). December 2022.
141. AstraZeneca AB. Byetta® (exenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). August 2022.
142. AstraZeneca AB. Bydureon® (exenatide), US Prescribing information (PI). December 2022.
143. AstraZeneca AB. Bydureon® (exenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). August 2022.
144. Sanofi-Aventis Groupe. Adlyxin® (lixisenatide), US Prescribing information (PI). June 2022.
145. Sanofi-Aventis Groupe. Lyxumia® (lixisenatide), EU Summary of product characteristics (SmPC). February 2023.
146. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S279-84.
147. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.
148. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.
149. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110(1):26-37.
150. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. J Gastroenterol. 2021;56(11):951-63.
151. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. Hepatol Res. 2021;51(10):1013-25.
152. The Japan Society of Hepatology. Annual review version (2022) of Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020: The Japan Society of Hepatology; 2022 [cited 2024].
153. The Japan Society of Hepatology. Annual review version 2 (2023) of Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020: The Japan Society of Hepatology; 2023 [cited 2024].
154. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. Association of GLP-1 receptor agonists and hepatocellular carcinoma incidence and hepatic decompensation in patients with type 2 diabetes. Gastroenterology. 2024.
155. Nathani RR, Bansal MB. Update on Clinical Trials for Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2023;19(7):371-81.
156. Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. Gut. 2020;69(10):1877-84.
157. Alkhouri N, Herring R, Kabler H, Kayali Z, Hassanein T, Kohli A, et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised, open-label phase II trial. J Hepatol. 2022;77(3):607-18.