ウゴービ皮下注
非アルコール性脂肪肝炎（NASH）

2.7.3 臨床的有効性

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 4
表目次 7
略語一覧 9
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 セマグルチド 2.4 mg の非アルコール性脂肪肝炎に対する適応及び背景 11
2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概観 12
2.7.3.1.2.1 本概要に記載したデータの cut-off date 13
2.7.3.1.3 試験デザイン及び試験方法の概要 13
2.7.3.1.3.1 試験デザイン 13
2.7.3.1.3.1.1 第 3 相試験：4553 試験 13
2.7.3.1.3.1.2 第 2 相試験：4296 試験 14
2.7.3.1.3.1.3 補助的試験 15
2.7.3.1.3.1.3.1 第 2 相試験：4492 試験 15
2.7.3.1.3.1.3.2 臨床薬理試験：4381 試験 15
2.7.3.1.3.2 目的、estimand 及びエンドポイント 16
2.7.3.1.3.2.1 目的 16
2.7.3.1.3.2.1.1 4553 試験の目的 16
2.7.3.1.3.2.1.2 4296 試験の目的 16
2.7.3.1.3.2.2 Estimand 17
2.7.3.1.3.2.3 エンドポイント 18
2.7.3.1.3.2.4 肝組織学的エンドポイントの臨床的意義 20
2.7.3.1.3.3 被験者 21
2.7.3.1.3.4 盲検化及び無作為割り付け 22
2.7.3.1.3.5 治験薬の投与 23
2.7.3.1.3.6 統計手法 24
2.7.3.1.3.6.1 4553 試験の中間評価 24
2.7.3.1.3.6.2 解析対象集団及び観察期間 25
2.7.3.1.3.6.3 検証的解析 26
2.7.3.1.3.6.3.1 検証的プライマリーエンドポイント 26
2.7.3.1.3.6.3.2 検証的セカンダリーエンドポイント 27
2.7.3.1.3.6.4 感度分析 27
2.7.3.1.3.6.5 サブグループ解析 28
2.7.3.1.3.7 4553 試験における肝生検の検体採取及び判定手順 29
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 32
2.7.3.2.1 序文 32

2.7.3.2.2 4553 試験 32
2.7.3.2.2.1 被験者 32
2.7.3.2.2.2 有効性の結果（Part 1） 32
2.7.3.2.3 4296 試験 34
2.7.3.2.3.1 被験者 34
2.7.3.2.3.2 有効性の結果 34
2.7.3.3 試験間での結果の比較と解析 35
2.7.3.3.1 試験対象集団 35
2.7.3.3.2 4553 試験と 4296 試験の比較方法 37
2.7.3.3.2.1 被験者の内訳 37
2.7.3.3.2.1.1 日本人集団における被験者の内訳 40
2.7.3.3.2.2 ベースラインの人口統計学的特性 41
2.7.3.3.2.2.1 日本人集団におけるベースラインの人口統計学的特性 47
2.7.3.3.3 肝に対する有効性 48
2.7.3.3.3.1 肝組織学的所見 48
2.7.3.3.3.1.1 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 48
2.7.3.3.3.1.2 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 53
2.7.3.3.3.1.2.1 NASH の疾患活動性 54
2.7.3.3.3.1.2.2 肝線維化（NASH の重症度） 60
2.7.3.3.3.2 肝画像指標 63
2.7.3.3.3.2.1 FibroScan により測定した肝硬度 63
2.7.3.3.3.2.2 FibroScan により測定した肝脂肪量 67
2.7.3.3.3.2.3 MRI により測定した総肝臓体積 69
2.7.3.3.3.3 人工知能により評価した組織学的所見 69
2.7.3.3.3.4 血液学的検査 70
2.7.3.3.3.5 NASH に関連するバイオマーカー 74
2.7.3.3.3.5.1 探索的バイオマーカー 79
2.7.3.3.4 心血管代謝に対する有効性 81
2.7.3.3.4.1 体重 82
2.7.3.3.4.2 心血管リスク因子 84
2.7.3.3.4.2.1 血圧 84
2.7.3.3.4.2.2 血中脂質プロファイル 85
2.7.3.3.4.2.3 高感度 C 反応性タンパク（hsCRP） 86
2.7.3.3.4.2.4 心血管系リスクの低下 86
2.7.3.3.4.3 血糖値関連の有効性 87
2.7.3.3.5 患者報告アウトカム 91
2.7.3.3.6 有効性のサブグループ間の比較 94

2.7.3.3.6.1　ベースラインの人口統計学的因子及び疾患因子別のセマグルチド曝露量－母集団薬物動態解析 94
2.7.3.3.6.2　人口統計学的因子及び疾患因子別のサブグループ解析における有効性 95
2.7.3.3.6.3　地域別のサブグループ解析 99
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 102
2.7.3.4.1　用量の設定 102
2.7.3.4.1.1　セマグルチド 2.4 mg 皮下投与 102
2.7.3.4.2　第 2 相用量設定試験（4296 試験）に基づく用量－反応解析 104
2.7.3.4.3　曝露－反応関係の評価 104
2.7.3.4.3.1　セマグルチド 2.4 mg 104
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 108
2.7.3.5.1　曝露期間 108
2.7.3.5.2　効果の持続 108
2.7.3.5.3　抗セマグルチド抗体 109
2.7.3.6　付録 111
参考文献 112

2.7.3.6　付録
2.7.3.6.1　サブグループ解析
2.7.3.6.2　4296 試験における F2 及び F3 の被験者のデータに基づく事後解析

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　4553 試験のデザイン 14
図 2.7.3.1-2　4296 試験のデザイン 15
図 2.7.3.1-3　4553 試験における肝生検の判定手順の概要 30
図 2.7.3.3-1　スクリーニング手順 36
図 2.7.3.3-2　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 49
図 2.7.3.3-3　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 50
図 2.7.3.3-4　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 51
図 2.7.3.3-5　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善（規制当局のガイダンスの定義）を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 52
図 2.7.3.3-6　肝線維化の改善を伴う NASH の消失を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 53

図 2.7.3.3-7　脂肪化のベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 55
図 2.7.3.3-8　脂肪化のベースラインからの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 56
図 2.7.3.3-9　小葉内炎症のベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 57
図 2.7.3.3-10　小葉内炎症－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 58
図 2.7.3.3-11　肝細胞風船様変性（ballooning 変性）のベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 59
図 2.7.3.3-12　肝細胞風船様変性（ballooning 変性）のベースラインからの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 60
図 2.7.3.3-13　肝線維化ステージのベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 61
図 2.7.3.3-14　肝線維化ステージのベースラインからの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 62
図 2.7.3.3-15　週別の組織学的所見に基づく肝臓のコラーゲン線維化面積－幾何平均プロ　ト（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 63
図 2.7.3.3-16　週別の FibroScan により測定した肝硬度－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 64
図 2.7.3.3-17　週別の FibroScan により測定した肝硬度－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 65
図 2.7.3.3-18　FibroScan により測定した肝硬度の 25%以上の低下を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 66
図 2.7.3.3-19　FibroScan により測定した肝硬度の 30%以上の低下を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 67
図 2.7.3.3-20　週別の FibroScan により測定した肝脂肪量－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 68
図 2.7.3.3-21　週別の FibroScan により測定した肝脂肪量－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 69
図 2.7.3.3-22　週別の ALT、AST 及び GGT－幾何平均プロ　ト（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 72
図 2.7.3.3-23　週別の ALT、AST 及び GGT－幾何平均プロ　ト（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 73
図 2.7.3.3-24　週別の ELF－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 75

図 2.7.3.3-25　週別の ELF－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）.....76
図 2.7.3.3-26　ELF の 0.5 以上の低下を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....77
図 2.7.3.3-27　週別の FAST－平均プロ　ト（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....78
図 2.7.3.3-28　週別の PRO-C3－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....79
図 2.7.3.3-29　週別の IL-1RA－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....80
図 2.7.3.3-30　週別の TNF-α－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....81
図 2.7.3.3-31　体重のベースラインからの相対変化率－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....82
図 2.7.3.3-32　週別の体重のベースラインからの変化率－平均プロ　ト：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....83
図 2.7.3.3-33　週別のウエスト周囲長－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....84
図 2.7.3.3-34　脂質のベースラインに対する比－フォレストプロット：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....85
図 2.7.3.3-35　ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者における週別の HbA1c－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....88
図 2.7.3.3-36　ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者における週別の HbA1c－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....89
図 2.7.3.3-37　ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者における週別のインスリン感受性（HOMA-IR により測定）－幾何平均プロ　ト（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....90
図 2.7.3.3-38　ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者における週別のインスリン感受性（HOMA-IR により測定）－幾何平均プロ　ト（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....91
図 2.7.3.3-39　SF-36「体の痛み」のベースラインからの変化量－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....92
図 2.7.3.3-40　SF-36「体の痛み」のベースラインからの変化量－棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）.....93
図 2.7.3.3-41　患者報告アウトカムのベースラインからの変化量－フォレストプロ　ト：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕.....94
図 2.7.3.3-42　セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－フォレストプロ　ト.....95

図 2.7.3.3-43　サブグループ別の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の絶対差－unconditional reference に基づく多重補完法－フォレストプロ　ト：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 97
図 2.7.3.3-44　サブグループ別の NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善の絶対差－unconditional reference に基づく多重補完法－フォレストプロ　ト：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 98
図 2.7.3.4-1　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 105
図 2.7.3.4-2　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係 106

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　本承認申請の裏付けとする NN9931 プログラムにおける臨床試験 12
表 2.7.3.1-2　プライマリーエンドポイントにおける中間事象の取り扱い 17
表 2.7.3.1-3　4553 試験（Part 1）及び 4296 試験における有効性エンドポイント 18
表 2.7.3.1-4　4553 試験（Part 1）及び 4296 試験における患者報告アウトカム 19
表 2.7.3.1-5　4553 試験及び 4296 試験の主な選択基準 21
表 2.7.3.1-6　4553 試験及び 4296 試験の主な除外基準 21
表 2.7.3.1-7　有効性の評価のための解析対象集団－4553 試験（Part 1） 25
表 2.7.3.1-8　4553 試験におけるベースラインの内因性及び外因性民族的要因別の有効性 28
表 2.7.3.2-1　4553 試験（Part 1）－主な有効性の結果 33
表 2.7.3.2-2　4296 試験－主な有効性の結果 34
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳－概要〔4553 試験、FAS（interim）〕 38
表 2.7.3.3-2　ベースラインで F2 又は F3 の被験者の内訳－概要（4296 試験） 39
表 2.7.3.3-3　被験者背景及びベースライン特性（カテゴリー変数）－要約 41
表 2.7.3.3-4　被験者背景及びベースライン特性（連続変数）－要約 42
表 2.7.3.3-5　スクリーニング時に最も高頻度に報告された [a] 併発疾患（器官別大分類及び基本語別） 43
表 2.7.3.3-6　無作為割り付け時の関連する併用薬剤（解剖治療化学分類コード別）（4553 試験） 44
表 2.7.3.3-7　無作為割り付け後に開始した NASH に対する疾患修飾効果を有する可能性のある併用薬剤－要約〔4553 試験、FAS（interim）〕 46
表 2.7.3.3-8　被験者背景及びベースライン特性（カテゴリー変数）－要約（日本人集団） 47
表 2.7.3.3-9　ALT、AST 及び GGT（肝酵素）のベースラインに対する比－統計解析（共分散分析）－unconditional reference に基づく多重補完法：in-trial 観察期間（4553 試験及び 4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 71
表 2.7.3.3-10　付録 2.7.3.6.1 のサブグループの一覧 95

表 2.7.3.3-11 日本人集団と全集団のプライマリーエンドポイントの絶対差：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 100
表 2.7.3.3-12 日本人集団及び全集団における二値の組織学的エンドポイントー要約：in-trial 観察期間（4296 試験、F2 又は F3 の被験者） 101

表 2.7.3.1-1 本承認申請の裏付けとする NN9931 プログラムにおける臨床試験 12
表 2.7.3.1-2 プライマリーエンドポイントにおける中間事象の取り扱い 17
表 2.7.3.1-3 4553 試験（Part 1）及び 4296 試験における有効性エンドポイント 18
表 2.7.3.1-4 4553 試験（Part 1）及び 4296 試験における患者報告アウトカム 19
表 2.7.3.1-5 4553 試験及び 4296 試験の主な選択基準 21
表 2.7.3.1-6 4553 試験及び 4296 試験の主な除外基準 21
表 2.7.3.1-7 有効性の評価のための解析対象集団ー4553 試験（Part 1） 25
表 2.7.3.1-8 4553 試験におけるベースラインの内因性及び外因性民族的要因別の有効性 28
表 2.7.3.2-1 4553 試験（Part 1）ー主な有効性の結果 33
表 2.7.3.2-2 4296 試験ー主な有効性の結果 34
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳ー概要〔4553 試験、FAS（interim）〕 38
表 2.7.3.3-2 ベースラインで F2 又は F3 の被験者の内訳ー概要（4296 試験） 39
表 2.7.3.3-3 被験者背景及びベースライン特性（カテゴリー変数）ー要約 41
表 2.7.3.3-4 被験者背景及びベースライン特性（連続変数）ー要約 42
表 2.7.3.3-5 スクリーニング時に最も高頻度に報告された [a] 併発疾患（器官別大分類及び基本語別） 43
表 2.7.3.3-6 無作為割り付け時の関連する併用薬剤（解剖治療化学分類コード別）（4553 試験） 44
表 2.7.3.3-7 無作為割り付け後に開始した NASH に対する疾患修飾効果を有する可能性のある併用薬剤ー要約〔4553 試験、FAS（interim）〕 46
表 2.7.3.3-8 被験者背景及びベースライン特性（カテゴリー変数）ー要約（日本人集団） 47
表 2.7.3.3-9 ALT、AST 及び GGT（肝酵素）のベースラインに対する比ー統計解析（共分散分析）ーunconditional reference に基づく多重補完法：in-trial 観察期間（4553 試験及び 4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者） 71
表 2.7.3.3-10 付録 2.7.3.6.1 のサブグループの一覧 95
表 2.7.3.3-11 日本人集団と全集団のプライマリーエンドポイントの絶対差：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕 100
表 2.7.3.3-12 日本人集団及び全集団における二値の組織学的エンドポイントー要約：in-trial 観察期間（4296 試験、F2 又は F3 の被験者） 101

略語一覧

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）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
CAP	:	controlled attenuation parameter（肝脂肪量）
CMH	:	Cochran-Mantel-Haenszel
C_{max}	:	Maximum concentration（最高血中濃度）
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase 4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）
DV3396	:	single-dose pen-injector（単回投与用ペン型注入器）
ELF	:	enhanced liver fibrosis（肝線維化マーカー）
EMA	:	European Medicinal Agency（欧州医薬品庁）
E_{max}	:	maximum effect（最大薬理効果）
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）
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質）
HOMA-IR	:	homeostatic model assessment for insulin resistance
hsCRP	:	high-sensitivity C-reactive protein（高感度 C 反応性タンパク）
IL-1RA	:	Interleukin-1 receptor antagonist（インターロイキン-1 受容体拮抗物質）
INR	:	international normalized ratio（国際標準比）
MACE	:	major adverse cardiovascular events（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）
MELD	:	model for end-stage liver disease
MRI	:	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）
NAFLD	:	non-alcoholic fatty liver disease（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）
PDS290	:	multidose pen-injector（複数回投与ペン型注入器）
PRO-C3	:	N-terminal type III collagen propeptide（III 型コラーゲン形成マーカー）
SF-36	:	Short Form-36

臨床試験の表記：
ノボ ノルディスク社の開発プログラムは、プロジェクト固有の番号を用いて表記する：

- 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 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。本概要においては、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。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　　セマグルチド 2.4 mg の非アルコール性脂肪肝炎に対する適応及び背景

本概要には、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与（セマグルチド 2.4 mg）の「代謝機能障害関連脂肪肝炎（ただし、肝硬変を除く、中等度から高度に線維化が進行した患者に限る）」に対する適応症を支持するための有効性データを提示する。

セマグルチド 2.4 mg は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者における効果的な薬物療法の選択肢の一つとして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。

セマグルチドはヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）と 94%の相同性を示す GLP-1 アナログであり、GLP-1 受容体作動薬に分類される。循環血中セマグルチドの分解遅延及び腎クリアランスの低下により半減期を約 1 週間に延長するため、セマグルチドのペプチド骨格に脂肪酸を結合させている。さらに、ペプチド骨格の構造を修飾することにより、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による分解に対する安定性を高め、セマグルチドとアルブミンとの結合を強固にしている。

肥満症の治療及び 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（ウゴービ）は、いくつかの国と地域において体重管理を適応として承認されている [4-6]。米国では、心血管系疾患を有する肥満又は過体重の成人における主要な心血管イベント（MACE）（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）のリスク低下の適応も取得している [4]。セマグルチド週 1 回皮下投与（オゼンピック 0.5 mg 及び 1.0 mg）は、2 型糖尿病を適応として承認されており [7-9]、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も承認されている。経口セマグルチド 1 日 1 回投与（リベルサス 3、7 及び 14 mg）は 2 型糖尿病の適応で承認されている [10-12]。

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するもので、特性は十分に明らかにされている [13]。内因性 GLP-1 と GLP-1 受容体作動薬は、いずれも満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することでエネルギー摂取量を減少させ、体重を減少させる [13]。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（乳製品や塩辛い食品）、甘い食物への欲求の減少、及び高脂肪食品に対する嗜好の低下が示されている [13-17]。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 受容体の関与により摂食量が減少する [13, 18, 19]。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し、グルカゴンの分泌を抑制することにより血糖値を低下させる [13]。

GLP-1 受容体は、心臓、血管、腎臓及び免疫系の細胞にも発現する [13]。しかし、GLP-1 受容体は肝細胞での発現は確認されておらず、肝臓に対するセマグルチドの影響は間接的なもので、主に、代謝因子の改善 [20]（体重減少 [21]、血圧低下 [21] 及び炎症抑制 [22, 23]）、ならびに糖及び脂質代謝の改善 [21] を介すると考えられている。完了した第 2 相 proof-of-concept 試験により、セマグルチドは NASH 患者の肝組織学的所見を改善させることが示された [22, 23]。さらに、セマグルチドは血中肝酵素値〔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など他の非侵襲的検査の値も改善した。

NASH を適応とするセマグルチド 2.4 mg は、他のセマグルチド製剤でも承認されている複数回投与用ペン型注入器（PDS290 ペン型注入器）及び単回投与用ペン型注入器（DV3396 ペン型注入器）、又はそのいずれかで提供される。

2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概観

現在、NASH の治療を適応とするセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラム（NN9931）が世界各国で実施されている。本承認申請の裏付けとする臨床開発プログラムの臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。本臨床開発プログラムには、実施中の 1 つの第 3 相試験、完了した 2 つの第 2 相試験及び完了した 1 つの臨床薬理試験が含まれる。

表 2.7.3.1-1 本承認申請の裏付けとする NN9931 プログラムにおける臨床試験

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。

本概要は、4553 試験の 72 週時点での中間評価データ（4553 試験の Part 1 のデータ）のほか、4296 試験の有効性データに基づいている。また、2 つの補助的試験〔第 2 相試験（4492 試験）及び臨床薬理試験（4381 試験）〕についても示す。4492 試験は母集団薬物動態解析を支持するものであるため本概要に記載した。4381 試験は NASH を適応とするセマグルチド 2.4 mg の有効性の評価を支持するものと考えられる。

母集団薬物動態モデリングにより、セマグルチド 2.4 mg 投与により、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）と同様の定常状態における最高血中濃度（C_{max}）が得られることを評価した〔2.7.3.4.2 項及び Phase 2（4296）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.4〕。

本概要に示した結果は各治験総括報告書で行った解釈に基づくものである。治験総括報告書に記載した 4296 試験の主な結果を 2.7.3.2.3 項に示す。さらに、4553 試験と 4296 試験の比較のため、4296 試験の事後解析を実施した。これは、両試験の試験対象集団及びエンドポイントの定義に差異があったためである。4296 試験には肝線維化ステージ 1～3（F1～F3）の NASH 患者を組み入れたが、4553 試験の対象集団及び用量との比較を最も適切に行うため、4296 試験のセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）に割り付けられた F2 及び F3 の被験者のデータに基づく事後解析結果を用いた。事後解析の結果を 2.7.3.3 項に示す。詳細は 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.3.1.2.1　本概要に記載したデータの cut-off date

本概要に記載したデータの cut-off date は 2024 年 9 月 5 日（4553 試験の中間データの cut-off date）である。この cut-off date により、完了した臨床試験のデータに加え 4553 試験の中間評価の結果を提示する（表 2.7.3.1-1）。

2.7.3.1.3　試験デザイン及び試験方法の概要

表 2.7.3.1-1 に示すとおり、NASH を適応とするセマグルチド 2.4 mg の臨床開発プログラムには、F2～F3 の NASH 患者を対象とした第 3 相試験（4553 試験）及び F1～F3 の NASH 患者を対象とした第 2 相用量設定試験（4296 試験）が含まれる。両試験ともにセマグルチド 2.4 mg の有効性の評価に関してピボタル試験と考えられる。4296 試験は F2～F3 の被験者を組み入れており、同様のエンドポイント及び同程度の用量のセマグルチドを用いていることからピボタル試験と考えられる（Module 2.7.2.3.1.1.1）。さらに、本プログラムには 2 つの補助的試験〔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（4492 試験）及び肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象とした臨床薬理試験（4381 試験）〕が含まれる。

本概要における有効性は 4553 試験（Part 1）及び 4296 試験のデータを中心に提示する。2 つの補助的試験（4381 試験及び 4492 試験）については、申請する適応症に関連するデータのみを提示する。

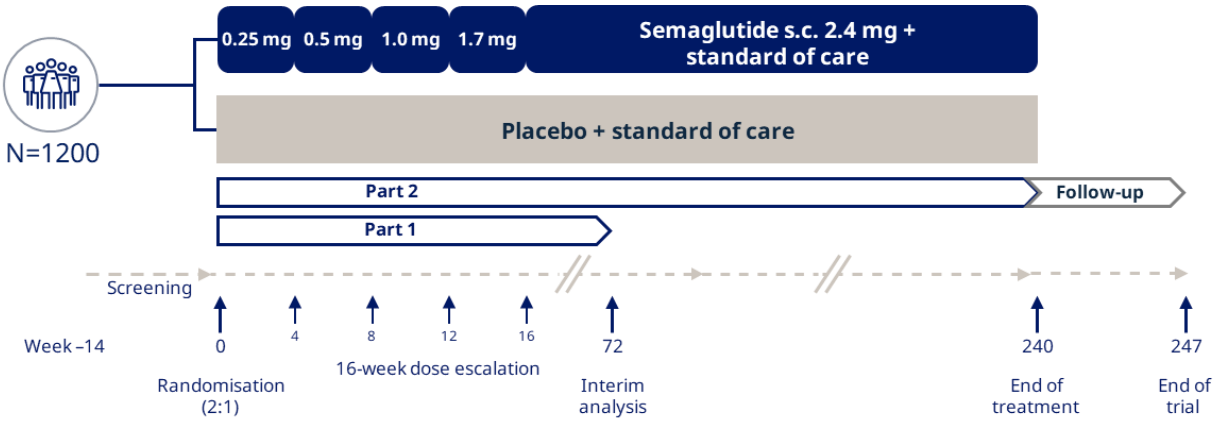
2.7.3.1.3.1　試験デザイン

2.7.3.1.3.1.1　第 3 相試験：4553 試験

第 3 相試験である 4553 試験の被験者は、NN9931 臨床開発プログラムにおけるセマグルチドの総投与被験者数の大部分を占めるため、NASH を適応とするセマグルチド 2.4 mg の有効性の評価には、主に 4553 試験で得られた中間データ（図 2.7.3.1-1 の Part 1）を用いた。

4553 試験（実施中）は、スクリーニング時の肝生検に基づいて組織学的に肝線維化ステージが F2 又は F3 であり、NAFLD activity score（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スコアがいずれも 1 以上であった被験者を対象とした、セマグルチド 2.4 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為割り付け、多施設、二重盲検、並行群間比較試験である（図 2.7.3.1-1）。本試験には 16 週間の用量漸増期間が含まれた。本申請のデータ cut-off の時点で、1197 例（試験全体のリクルートが完了）が、セマグルチド 2.4 mg 又はプラセボによる治療に無作為に割り付けられた（無作為割り付け比は 2：1）。無作為割り付けは、スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無、肝線維化ステージ、地域（日本、日本を除く東アジア、その他の地域）によって層別化した。治験薬の投与には 2 種類のペン型注入器が使用された〔PDS290 ペン型注入器（すべての参加国）又は DV3396 ペン型注入器（中国を除くすべての参加国）〕。

図 2.7.3.1-1　　4553 試験のデザイン



s.c.: sub-cutaneous
N: protocol-specified planned total trial population

4553 試験は 2 つのパート（Part 1 及び Part 2、図 2.7.3.1-1）で構成されており、それぞれに目的及びエンドポイントが設定されている（2.7.3.1.3.2.1 項及び 2.7.3.1.3.2.3 項）。

Part 1 では、薬事申請を支持する結果が得られれば、無作為割り付けされた最初の 800 例の 72 週のデータに基づく薬事申請が可能となるように群逐次デザインを採用した。

Part 2 には、無作為化されたすべての被験者における全治療期間（240 週）及び 7 週間の事後調査期間が含まれ、Part 2 の評価は最終被験者の最終来院（247 週）後に実施する。

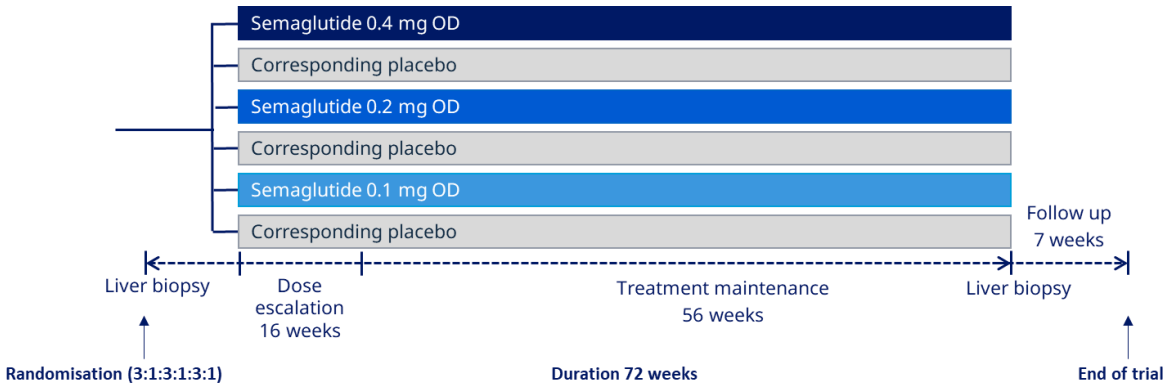
4553 試験のデザインの詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.3.1.3.1.2　　第 2 相試験：4296 試験

4296 試験は、肝線維化ステージ F1～F3 の NASH（非肝硬変）患者を対象としてセマグルチド 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性を評価する第 2 相用量設定試験であった。本試験には、被験者 320 例を登録し、セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg（それぞれ 1 日 1 回皮下投与）又はそれぞれの用量に対応するプラセボのいずれかに 3：3：3：1：1：1 の比率で無作為に割り付けた（図 2.7.3.1-2）。治験薬の投与にはペン型注入器ノボペン 4 を用いた。予定投与期間は 72 週間とし、投与期間終了後に 7 週間の事後調査期間を設定した。

4296 試験のデザインの詳細は 4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）〕及び本概要の 2.7.3.2.3 項に示す。

図 2.7.3.1-2　　4296 試験のデザイン



OD: Once daily

2.7.3.1.3.1.3　　補助的試験

2.7.3.1.3.1.3.1　第 2 相試験：4492 試験

4492 試験は、肝生検により診断された代償性肝硬変（F4c）を有する NASH 患者を対象としてセマグルチド 2.4 mg の有効性及び安全性を検討した第 2 相試験であった。被験者 71 例を 2：1 の比率でセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボ（いずれも週 1 回投与）のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬の投与には PDS290 ペン型注入器を用いた。予定投与期間は 48 週間とし、投与期間終了後に 7 週間の事後調査期間を設定した。4492 試験のデザインの詳細は 4492 試験の治験総括報告書〔4492 試験（Module 5.3.5.1）〕に示す。

4492 試験は、2.7.3.3.6.1 項に示す母集団薬物動態解析を支持するものであるため本概要に記載した。4492 試験の結果は、F4c の NASH 患者におけるセマグルチドの安全性を評価するため安全性の概要（Module 2.7.4.5.2）でさらに考察している。

2.7.3.1.3.1.3.2　臨床薬理試験：4381 試験

4381 試験は、肝硬度上昇を伴う NAFLD 患者を対象として肝線維化及びその他の薬力学的作用パラメータに対するセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）の効果を検討した臨床薬理試験であった。被験者 67 例を 1：1 の比率でセマグルチド 0.4 mg 又はプラセボ（いずれも 1 日 1 回投与）のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬の投与にはペン型注入器ノボペン 4 を用いた。予定投与期間は 72 週間とし、投与期間終了後に 7 週間の事後調査期間を設定した。4381 試験のデザインの詳細は 4381 試験の治験総括報告書〔4381 試験（Module 5.3.5.1）〕に示す。

4381 試験は、肝画像指標〔磁気共鳴画像法（MRI）〕により評価した総肝臓体積に関する情報を示すため本概要に記載した（2.7.3.3.3.2.3 項）。4381 試験は、臨床薬理試験として NASH を適応とするセマグルチド 2.4 mg の有効性評価を支持すると考えられる。4381 試験の結果は、NAFLD 患者におけるセマグルチドの安全性評価のため Module 2.7.4 で考察した。また Module 2.7.2 でも考察している。

2.7.3.1.3.2　目的、estimand 及びエンドポイント

2.7.3.1.3.2.1　目的

2.7.3.1.3.2.1.1 4553 試験の目的

4553 試験は、2 つのパートで構成されており、それぞれに主要目的が設定されている。

- 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 週 1 回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 週 1 回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。

副次的目的は以下のとおりであった。

- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与がプラセボと比較して体重減少させることを検証する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与がプラセボと比較して患者報告アウトカムを改善させることを検証する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の心血管系疾患及び心血管代謝因子に対する効果をプラセボと比較する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の肝線維化に関連するバイオマーカーに対する効果をプラセボと比較する。

探索的目的は以下のとおりであった。

- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与のインスリン感受性に対する効果をプラセボと比較する。
- F2 又は F3 の NASH 患者を対象として、セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与の認知機能に対する効果をプラセボと比較する。

2.7.3.1.3.2.1.2 4296 試験の目的

4296 試験の主要目的は以下のとおりであった。

- 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（0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg）の効果をプラセボと比較する。

副次的目的は以下のとおりであった。

- 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（0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg）の用量－反応関係を検討する。
- 肝組織学的所見のパラメータ及び NASH に関連するバイオマーカーに対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与（0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg）の効果をプラセボと比較する。

- NASH 患者における体重関連のパラメータ、糖代謝関連パラメータ、心血管系リスクファクター及び患者報告アウトカムに対するセマグルチド 1 日 1 回皮下投与（0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg）の効果をプラセボと比較する。

2.7.3.1.3.2.2 Estimand

4553 試験及び 4296 試験のいずれにおいても、1 つの estimand により NASH 患者におけるセマグルチドの有効性に関連する治療効果を定義した。

主要目的に関して、ICH E9（R1）ガイドラインに示された 4 つの要素から estimand を定義した[1]。

A. 選択／除外基準で規定された F2 又は F3 の成人の NASH 患者において治療効果を推定する。
B. プライマリーエンドポイントにより治療効果を評価する。
C. 中間事象の取り扱いにおいては、治療方針ストラテジーと複合ストラテジーを組み合わせる（表 2.7.3.1-2）。
D. レスポンダーの割合の絶対差により、治療効果に対する統計的仮説検定及び定量化を行う。さらに、レスポンダーの割合の相対差により治療効果を定量化する。

4296 試験における estimand の詳細は 4553 試験と異なるが、同じ臨床的疑問に対応していると考えられる。

4553 試験の estimand

4553 試験の Part 1 では、主要 estimand を用いて、評価する治療法〔標準治療（NASH に対して承認された治療薬を除く）への追加療法としてのセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボ〕のプライマリーエンドポイントに対する効果を検討した。

表 2.7.3.1-2　　プライマリーエンドポイントにおける中間事象の取り扱い

Intercurrent event	**Data collection and analysis** **Part 1**
Premature treatment discontinuations Initiation of ancillary therapy possibly modifying NASH	Subjects were followed, and data collected after the intercurrent event and used in analysis in line with a treatment-policy strategy, i.e. disregarding the occurrence of the intercurrent event.
Liver-induced MELD score ≥15 Hepatic decompensation events Unplanned biopsy showing progression to cirrhosis Liver transplantation	Data were collected after intercurrent event, except for liver biopsy. In analysis, subjects were classified as non-responders, in line with a composite strategy.
Death (any cause)	Subjects were classified as non-responders, in line with a composite strategy.

MELD: Model for End-stage Liver Disease; NASH: non-alcoholic steatohepatitis

2.7.3.1.3.2.3　エンドポイント

4553 試験（Part 1）及び 4296 試験で評価した有効性に関するエンドポイントの概要を表 2.7.3.1-3 及び表 2.7.3.1-4 に示す。エンドポイントの一覧は、4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.1〕及び 4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.1.2〕に示す。

表 2.7.3.1-3　4553 試験（Part 1）及び 4296 試験における有効性エンドポイント

Endpoints	4553 Part 1	4296
Liver histology endpoints (from baseline to week 72)		
Resolution of steatohepatitis and no worsening of liver fibrosis[a, e] (Yes/No)	P	P
Improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis[b, e] (Yes/No)	P	C[g]
Resolution of steatohepatitis and improvement in liver fibrosis (Yes/No)[a, e]	C[c]	
Liver histology - NASH disease activity		
Improvement in steatohepatitis with at least a 2-point reduction in NAS[a] and no worsening of fibrosis (Yes/No)	S	
NASH resolution (ballooning of 0, inflammation of 0-1) and ≥ 2-point NAS[a] reduction with no worsening of fibrosis	S	
Worsening in steatohepatitis[f] (Yes/No)	S	
Improvement in histology-assessed steatosis (Yes/No)	S	
Improvement in histology-assessed inflammation (Yes/No)	S	
Improvement in histology-assessed ballooning (Yes/No)	S	
Liver histology – fibrosis (NASH disease severity)		
Progression of liver fibrosis in patients with F2 at baseline (Yes/No)	S	
Progression of liver fibrosis (Yes/No)	S	
Change in histology-assessed liver collagen proportionate area	S	
Liver imaging		
Changes in liver stiffness values assessed by transient elastography (FibroScan®)	S	S
Change in CAP values assessed by transient elastography (FibroScan®)	S	S
Blood sample endpoints		
Liver related blood samples		
Change in ALT	S	S
Change in AST	S	S
Change in GGT		S
Change in Albumin		S
Change in INR		S
NASH-related biomarker endpoints		
Change in ELF score	S	E

Endpoints	4553 Part 1	4296
Change in FAST score	S	
Change in PRO-C3	S	
Change in IL-1RA	E	E
Change in TNF-alpha	E	
Cardiometabolic efficacy-related endpoints		
Change in body weight	C[c]	S
Change in systolic and diastolic blood pressure		S
Change in triglyceride	S	S
Change in free fatty acids	S	S
Change in LDL cholesterol	S	S
Change in VLDL cholesterol		S
Change in HDL cholesterol	S	S
Change in total cholesterol		S
Change in hsCRP	S	S
Change in waist circumference		S
Change in body mass index (BMI)		S
Glycaemia-related efficacy endpoints		
Change in glycosylated haemoglobin type A1c (HbA_{1c})	S[d]	S
Change in insulin sensitivity (assessed by HOMA-IR)	E	S
Change in fasting plasma glucose (FPG)		S
Change in fasting glucagon		S

P: primary endpoint; C: confirmatory secondary endpoint; S: supportive secondary endpoint; E: exploratory endpoint; IL-1 RA: Interleukin-1 receptor antagonist; LDL: low density lipoprotein; VLDL: very low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; TNF-alpha: tumour necrosis factor alpha; FPG: fasting plasma glucose; BMI: body mass index; HOMA-IR: Homeostatic Model for Insulin Assessment for Insulin Resistance; HbA_{1c}: glycosylated haemoglobin type A1c; PRO-C3: pro-peptide of type III collagen; NAS: Non-alcoholic fatty liver disease Activity Score; SAF: steatosis-activity-fibrosis; FIB-4:Fibrosis-4; NFS: Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; INR: International Normalised Ratio; ELF: Enhanced Liver Fibrosis; CAP: Controlled Attenuation Parameter; FAST: FibroScan-AST

[a]Resolution of steatohepatitis is defined as an NAS of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis (According to NASH CRN[24]). Fibrosis is graded on the NASH CRN fibrosis scale from 0 to 4.

[b]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.

[c]The confirmatory secondary endpoints are considered key secondary endpoints by the US FDA.

[d]For subjects with type 2 diabetes

[e]This endpoint was also investigated histologically by AI

[f]Defined as increase in NAS for ballooning, inflammation, or steatosis

[g]This endpoint was defined as supportive secondary efficacy in the trial 4296 protocol and as confirmatory in the SAP (Trial 4296 [Module 5.3.5.1], Section 9.7.1.2)

表 2.7.3.1-4　　4553 試験（Part 1）及び 4296 試験における患者報告アウトカム

Patient-reported outcomes	4553 (part 1)	4296
Change from baseline to week 72 in SF-36 scores:		

Patient-reported outcomes	4553 (part 1)	4296
Bodily pain	C	S
Mental component	S	S
Physical component	S	S
Change from baseline to week 72 in NASH-CHECK:		
Abdominal pain	S	

C: confirmatory secondary endpoint; S: supportive secondary endpoint; SF-36: Short form 36; NASH: non-alcoholic steatohepatitis

4553 試験の Part 2（240 週）の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以下の通りである。

- 肝硬変を伴わない生存（あり／なし）[a]
- 体重の変化量

[a] 肝硬変を伴わない生存は、以下の肝関連事象のうち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 [25] 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〕。

2.7.3.1.3.2.4 肝組織学的エンドポイントの臨床的意義

NASH は炎症性の進行性疾患であり、長期にわたり治療を行わない場合、肝線維化が進展し最終的には肝硬変に至り、肝関連のイベントのリスクが高まる。メタアナリシス及び臨床試験の結果から、脂肪肝炎（NASH）の有無が疾患進行の主要な予測因子であること [26-28]、また肝細胞の風船様変性及び小葉内炎症が疾患活動性に関連しており、それらにより最終的に肝線維化が進展することが示唆されている [29]。NASH が消失することにより炎症性因子及び疾患進行因子が除かれ、それによりさらなる疾患進行が抑制され、線維化が改善する可能性がある。

組織学的所見の改善は、アウトカムの改善と関連することが示されている [30-32]。成人における進行した線維化の改善は、肝関連アウトカムにおけるリスクの低下及び生存率と関連している。さらに、NASH の消失は、線維化の改善、肝関連アウトカムにおけるリスク低下及び生存率の改善と関連している [30-32]。

NASH は進行が緩徐であり、肝硬変への進展又は生存といったエンドポイントを評価する臨床試験の実施には時間を要する。そのため米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）は、非肝硬変の NASH に対する薬剤の早期承認又は条件付き承認において、臨床的有用性を予測するものと考えられる組織学的エンドポイントを認めており [30, 33-35]、「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」が臨床的有用性を予測するものとされている。

したがって、NASH 治療薬としてのセマグルチド 2.4 mg の開発プログラムでは肝線維化を含む組織学的所見の改善をエンドポイントに含めており、4553 試験（Part 1）のプライマリーエンドポイントとした。

2.7.3.1.3.3 被験者

4553 試験及び 4296 試験では、F2 及び F3 の NASH 患者を組み入れるための適格性基準を設定した（表 2.7.3.1-5）。

選択基準

表 2.7.3.1-5 4553 試験及び 4296 試験の主な選択基準

Inclusion criteria	**4553**	**4296**
Informed consent obtained before any trial-related activities.	x	x
Age ≥ 18 years (in trial 4296, 18–75 both inclusively) at the time of signing informed consent.	x	x
Histological evidence of NASH based on baseline liver biopsy[a].	x	x
Histological evidence of fibrosis stage 2 or 3 (also fibrosis stage 1 in trial 4296) based on baseline liver biopsy[b].	x	x
Histological NAS ≥ 4 with a score of 1 or more in steatosis, lobular inflammation and hepatocyte ballooning based on baseline liver biopsy.	x	x
Stable body weight (less than 5% variation)[c].		x
Accept to have a liver biopsy taken at baseline and at EoT.		x

[a] Historical liver or in-trial biopsy obtained <180 days (trial 4553) or <21 weeks (trial 4296) before screening visit showing stage 2 or 3 fibrosis with NASH. The time-periods from the two trials are considered similar.
[b] Trial 4296 also included subjects with fibrosis stage 1; however, these subjects were removed from the new analysis used for comparison in this summary.
[c] Unstable body weight (>5%) was an exclusion criterion for trial 4553, so neither trial 4553 or trial 4296 accepted unstable body weight.

除外基準

4553 試験及び 4296 試験の主な除外基準を表 2.7.3.1-6 に示す。両試験の除外基準に臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

表 2.7.3.1-6 4553 試験及び 4296 試験の主な除外基準

Key exclusion criteria	**4553**	**4296**
Documented causes of chronic liver disease other than NAFLD (in trial 4296 NASH).	x	x[d]
Positive HBsAg, positive anti-HIV, positive HCV RNA at screening or any known presence of HCV RNA or HBsAg within 2 years of screening[a].	x	x[d]
Presence or history of ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis or liver transplantation at randomisation.	x	
Known or suspected excessive consumption of alcohol (> 20 g/day for women or > 30 g/day for men) or alcohol dependence (assessed by the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT questionnaire)), or narcotics (only trial 4296).	x	x

Key exclusion criteria	4553	4296
Treatment with vitamin E (at doses ≥800 IU/day) or pioglitazone or (in trial 4553: medications approved for treatment of NASH) which has not been at a stable dose in the period from 90 days prior to the screening visit[b] (also in trial 4296 or if recent biopsy is used from 90 days prior to baseline liver biopsy until time of screening). In addition, for subjects with historical liver biopsies taken more than 90 days prior to screening, treatment should be at a stable dose from time of biopsy until screening.	x	x[d]
Treatment with GLP-1 RAs (and also SGLT-2 inhibitors in trial 4296) in the period from 90 days prior to the screening visit. In addition, for subjects with historical liver biopsies taken more than 90 days prior to screening, any treatment with GLP-1 RAs (and also SGLT-2 inhibitors in trial 4296) from time of biopsy until screening.	x	x[d]
Treatment with glucose-lowering agent(s) (other than GLP-1 RAs), lipid-lowering medication or weight loss medication not stable in the opinion of the investigator in the period from 90 days prior to the screening visit. In addition, for subjects with historical liver biopsies taken more than 90 days prior to screening, treatment should be at a stable dose in the opinion of the investigator from time of biopsy until screening.	x	x[d,e]
HbA_{1c} >9.5% (>10% for trial 4296) at screening.	x[c]	x
History or presence of pancreatitis (acute or chronic).	x[c]	x
History or presence of type 1 diabetes (in trial 4296: Diagnosis of type 1 diabetes according to medical records)	x	x
Calcitonin ≥50 ng/L at screening.		x
Family or personal history of multiple endocrine neoplasia type 2 or medullary thyroid carcinoma. Family is defined as a first degree relative.	x[c]	x
Body Mass Index (BMI) ≤25.0 kg/m^2 at the screening visit.		x
Female who is pregnant, breast-feeding or intends to become pregnant or is of childbearing potential and not using an adequate contraceptive method (adequate contraceptive measures as required by local regulation or practice).	x[c]	x

GLP-1 RA: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, HbA_{1c}: haemoglobin A1C

[a] Trial 4296 mentions only positive HBsAg, positive anti-HIV, positive HCV RNA as exclusion criteria.

[b] Dose is considered stable if the total daily dose has not changed within the time frame. Shifts between generic drugs and brand-name drugs is allowed as long as the total daily dose is not changed.

[c] Included, but not defined as a key exclusion criteria in trial 4553.

[d] Included, but not defined as a key exclusion criteria in trial 4296.

[e] Trial 4296: Treatment with other glucose lowering agent(s) (apart from GLP-1 RAs or SGLT-2 inhibitors) not stable in the period from 28 days prior to screening or if recent biopsy is used from 28 days prior to baseline liver biopsy until time of screening. Changes without clinical relevance in the opinion of the investigator are allowed

2.7.3.1.3.4 盲検化及び無作為割り付け

4553 試験

4553 試験は、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、被験者は、標準治療への追加療法としてのセマグルチド 2.4 mg 又はプラセボのいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けられた。4553 試験では、ベースラインにおける 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージを重要な予後因子とみなし、結果の妥当性を高め、治療効果の推定の精度を向上させるため層別因子として用いた。さらに、地域間での治療効果の一貫性を評価するため地域（日本、日本を除く東アジア、その他の地域）により層別化した。

4296 試験

4296 試験は、二重盲検、プラセボ対照、6 群試験であり、被験者はセマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 又はそれぞれの用量に対応するプラセボ（それぞれ 1 日 1 回投与）のいずれかに 3：3：3：1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。無作為割り付けにおいては、地域（日本又は日本以外）、ならびに、非日本人集団では、スクリーニング時の 2 型糖尿病の有無及びベースラインの肝線維化ステージ（F1～F2 又は F3）で層別化した。被験者数が少なかったため、日本人集団における 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージによる層別化は実施しなかった。

層別化の原則は 4553 試験と 4296 試験で同様と考えられた。

2.7.3.1.3.5　治験薬の投与

4553 試験で用いたセマグルチド製剤及びペン型注入器（PDS290 及び DV3396）については Module 2.7.1.1.2 に示し、4296 試験で用いたノボペン 4 については 4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.4〕に示す。

GLP-1 受容体作動薬で最も高頻度に報告されている副作用である胃腸障害の有害事象のリスクを軽減するため [15, 22, 23]、4553 試験では最初の 16 週間を用量漸増期間と設定した。用量漸増期間は 0.25 mg 週 1 回投与から開始し、その後、固定用量漸増法により 4 週ごとに 0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg に漸増し、維持用量である 2.4 mg に到達させることとした。詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Section 3.4.1〕に示す。4296 試験では、0.1 mg（4 週間）、0.2 mg（8 週間）、0.4 mg（16 週間）に漸増する用量漸増期間を設定した。詳細は 4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.4.1.1〕に示す。

4553 試験では、維持用量であるセマグルチド 2.4 mg 又は対応するプラセボに到達することを目標とした。この維持用量での忍容性が認められない場合には、より低用量で投与を継続することが許容された。これは、低用量での投与継続が認められない限り、被験者が治験薬の投与を完全に中止することになると判断され、かつ治験薬の投与継続が安全性上問題ないと判断される場合にのみ認められた。治験責任医師の判断により、規定の維持用量（2.4 mg）への再増量を少なくとも 1 回試みることが推奨された〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.1、Section 6.1〕。

4296 試験では、割り付けられた投与群（セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 又はそれぞれに対応するプラセボの 1 日 1 回皮下投与）の維持用量に到達することを目標とした。用量漸増期間中に、胃腸障害の有害事象又は他の理由により次の用量への増量が忍容できないと治験責任医師が判断した場合、1 週間までその用量の投与を維持することを可能とした。無作為割り付けされた維持用量に到達した被験者は、用量の変更を不可とした。用量漸増法又は維持用量が忍容できなかった場合、被験者は治験薬の投与を中止することとした〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.4.1.1〕。

投与忘れ

4553 試験

治験薬の投与を 1 回忘れた場合、次の投与までの期間が 2 日（48 時間）以上であれば、気付いた時点で直ちに投与することとした。次の投与までの期間が 2 日（48 時間）未満の場合は、次の投与予定日まで投与しないこととした。投与を忘れた場合でも、投与を行う曜日は変更しないこととした。

治験薬の投与を 2 回以上連続で忘れた場合、治験責任医師により安全と判断されれば、投与を再開するよう推奨された。詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.1〕に示す。

4296 試験

治験薬の投与を 1 回忘れた場合、気付いた時点で直ちに投与することとした。ただし、予定された投与時刻から 12 時間以上経過している場合には投与せず、翌日に投与することとした〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.4.1.1〕。

数回連続して治験薬の投与を忘れた場合でも治験薬の投与継続を可能とした。その場合、各治験実施医療機関に交付された、治験薬の投与を忘れた場合のガイダンスに記載されている推奨事項に従って治験薬投与を再開することとした〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.4.1.1〕。

治験薬の投与中止

4553 試験及び 4296 試験では、被験者が希望した場合又は治験実施計画書に規定した中止基準のいずれかに該当した場合、治験薬の投与を中止することとした〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.1、Section 7.1 及び 4296 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.1、Section 6.4〕。

安全性上の理由により必要と考えられる場合、治験責任医師の判断で治験薬の投与を中止することとした。

被験者の中止・脱落

4553 試験及び 4296 試験では、被験者は試験への参加をいつでも中止できることとした。

被験者が試験参加の中止を検討している場合には、無作為割り付けされた治療の不遵守、予定来院の不遵守、観察項目の欠測、有害事象による治験薬投与の中止、合併症の進行及び臨床転帰にかかわらず、試験の継続が推奨された。また被験者には、投与終了来院に準じた手順の実施が推奨された。

4553 試験では、被験者が来院 3 以降に試験参加の中止を検討していた場合、他の方法により試験の参加を継続することを提案した。これは、来院回数を減らす（来院スケジュールを短縮する）、治験実施医療機関への来院を電話コンタクトに変更する、投与を一時中止する、又は、有害事象及び肝生検に関するフォローアップのみを行うという方法であった。被験者がすべての方法を拒否した場合のみ、中止・脱落とした。

試験に関連するその後の治験実施医療機関との連絡を一切拒否し、試験のエンドポイントの評価に関連する情報を試験終了時に報告することに同意しなかった被験者のみ、中止・脱落とした。

2.7.3.1.3.6　統計手法

2.7.3.1.3.6.1　4553 試験の中間評価

4553 試験の有効性評価は、Part 1 で得られたデータの中間評価に基づいている（図 2.7.3.1-1）。Part 1 では、無作為割り付けされた最初の 800 例〔FAS（interim）、表 2.7.3.1-7）〕の結果が、規制当局への申請の裏付けとなるものであった場合、承認申請が可能となるよう群逐次デザインを採用した。詳細は 4553 試験の統計解析計画書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕に示す。

4553 試験の中間評価のための cut-off date（2024 年 9 月 5 日）は、無作為割り付けされた最初の 800 例が予定された 72 週の来院を行った日に基づいている。2024 年 10 月 14 日にデータモニタリング委員会が有効性評価のための盲検解除を実施するよう勧告したことを受け、2024 年 10 月 22 日に Part 1 の検証的解析のための中間データベースロックを実施した。

各被験者の中間評価のためのデータ収集は、中間評価のための cut-off date 前の最終来院時まで実施した（すなわち、データ cut-off date は被験者ごとに異なっている）。被験者が追跡不能となった場合、又は試験への参加を中止した場合、最後に連絡を取った日をその被験者のデータ cut-off date とした。

2.7.3.1.3.6.2　解析対象集団及び観察期間

試験ごとに、ICH E9 ガイドライン [36] に従い、盲検解除前に治験実施計画書及び統計解析計画書で以下の解析対象集団を定義した。

有効性の評価のための解析対象集団

完了した臨床薬理試験及び第 2 相試験（4381 試験、4296 試験及び 4492 試験）では、以下の解析対象集団を事前に定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者。被験者のデータは、無作為割り付けされた治験薬に従い、解析に用いる。

4553 試験（Part 1）では、中間解析対象集団として FAS（interim）及び FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）を事前に定義した（表 2.7.3.1-7）。詳細は 2.7.3.1.3.6.1 項及び統計解析計画書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕に示す。

表 2.7.3.1-7　有効性の評価のための解析対象集団－4553 試験（Part 1）

	Description	
Population	**Part 1**	
	Intermediate stage	**Final stage**
Full Analysis set (FAS)	The first 800 randomised subjects. Subjects will be analysed according to the trial product they were randomly assigned to receive. Referred to as “FAS (interim)”.	All randomised subjects[a]. Subjects will be analysed according to the trial product they were randomised to receive. Referred to as “FAS (interim, all randomised subjects)”.

[a]Recruited as part of the global trial.

4553 試験（Part 1）の中間評価は、無作為割り付けされた最初の 800 例に基づいて行い〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕、主要な有効性の評価は、FAS（interim）の in-trial 観察期間（72 週）のデータに基づいて行った。補足的な有効性の評価は、FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）の in-trial 観察期間のデータに基づいて行った。

有効性の評価はすべて FAS を用いて行った。

観察期間

4553 試験及び 4296 試験では、有効性の評価のため 1 つの観察期間を事前に定義した。

- In-trial 観察期間：試験において被験者を追跡した期間。各被験者の in-trial 観察期間は、無作為割り付け日から以下のうち最も早い日までの期間とする。
  - 事後調査来院日（試験を完了した場合は治験終了来院日、中止・脱落の場合は事後調査来院日）
  - 被験者が同意を撤回した日
  - 中間評価のための cut-off date より前の最終来院日（4553 試験のみ）（2.7.3.1.3.6.2 項）
  - 被験者と最後に連絡を取った日（追跡不能例）
  - 死亡日

2.7.3.1.3.6.3 検証的解析

2.7.3.1.3.6.3.1 検証的プライマリーエンドポイント

4553 試験（Part 1）

プライマリーエンドポイントである 72 週時点の「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」及び 72 週時点の「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」、ならびに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」を、ベースラインの 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ（F2 及び F3）により層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定[37]により解析した。欠測データは、プラセボ群の被験者のデータから補完する多重補完法である reference-based imputation により取り扱った。すなわち、各層内では、いずれの投与群においても結果の観測値を有さない被験者は、観測値を有するプラセボ群の被験者と同じ確率でエンドポイントを達成すると仮定した。72 週の来院前に肝関連事象が発現した被験者はノンレスポンダーとして取り扱い、エンドポイントを達成していないものとみなした。Rubin の方法を用いて結果を統合した後、治療効果の指標として、レスポンダー割合の群間の絶対差を 95%信頼区間と共に推定した。

上述の検証的エンドポイントの統計手順に関する推論は、群逐次デザインに合わせて調整している。調整後の推定値、p 値及び両側 95%信頼区間は stage-wise ordering を用いて計算した。

4296 試験

主要解析は CMH 検定[37]に基づき、各セマグルチド群とプラセボ併合群との比較ごとに実施した。この検定ではベースラインの 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージ（F2 又は F3）で調整した。解析には治験薬の早期投与中止後に実施した評価を含めた。欠測値は NASH の消失が認められなかったとみなして補完した。このアプローチは missing at random の仮定に依存せず、治療効果の推定においては保守的であると考えられる。優越性の検定のための正確な片側 p 値を算出した。両側 p 値は片側 p 値の 2 倍として算出した。p 値に加えて、CMH 検定に関連する Mantel-Haenszel 推定量による共通オッズ比を 95%信頼区間と共に推定した。

2.7.3.1.3.6.3.2 検証的セカンダリーエンドポイント

4553 試験（Part 1）

- 「ベースラインから 72 週までの体重の変化率」は、欠測及び死亡により確認できないデータを unconditional reference-based imputation による補完法により取り扱い（すなわち、欠測値はプラセボ群の被験者から補完した）、共分散分析により解析した。このモデルでは、治療、ベースラインの 2 型糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ、及び 2 型糖尿病の有無と肝線維化の交互作用を固定効果、ベースラインの体重を共変量とした。詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕に示す。
- 「ベースラインから 72 週までの肝線維化の改善を伴う NASH の消失」はプライマリーエンドポイントと同様の多重補完法及び CMH 検定により解析した（2.7.3.1.3.6.3.1 項）。
- 「ベースラインから 72 週までの Short Form-36（SF-36）『体の痛み』の変化量」は、連続値のエンドポイントとして、体重の変化率で使用したものと同じ多重補完法及び共分散分析により解析した。このモデルでは、治療、ベースラインの 2 型糖尿病の有無、ベースラインの肝線維化ステージ、及びベースラインの 2 型糖尿病の有無と肝線維化の交互作用を固定効果とし、ベースラインの体重及び「体の痛み」のスコアを共変量とした。

4296 試験

72 週時の「NASH の悪化を伴わない肝線維化の（1 ステージ以上の）改善」は、プライマリーエンドポイントと同じ CMH 検定及び欠測データの取り扱い方法を用いて解析した。

2.7.3.1.3.6.4 感度分析

4553 試験

Tipping Point Analysis

Part 1 の検証的エンドポイントについては、2-way tipping point 法による感度分析を実施し、欠測データの補完方法の基盤となる仮定が主要解析の結論に及ぼす影響を検討した。

この感度分析は、主要な解析方法と同じ方法であるが、プラセボ群で観測されたデータから欠測データを抽出するのではなく、事前に規定したレスポンダー割合を用いて各群のレスポンスを抽出した〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕。

欠測データをノンレスポンダーと取り扱う解析

主要な解析方法における欠測データの取り扱いは治療方針ストラテジーに従っている。感度分析として、欠測データを有するすべての被験者を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。この解析では単一補完のみを用い、主要な解析と同様に、ベースラインの肝線維化ステージ及びベースラインの 2 型糖尿病の有無により層別化した CMH 検定を行った〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕。

詳細は統計解析計画書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕に示す。

2.7.3.1.3.6.5　サブグループ解析

4553 試験（Part 1）では、2 つのプライマリーエンドポイントにおいて表 2.7.3.1-8 に示す内因性及び外因性民族的要因ごとにセマグルチド 2.4 mg の治療効果の一貫性を検討した。

表 2.7.3.1-8　4553 試験におけるベースラインの内因性及び外因性民族的要因別の有効性

Intrinsic and extrinsic factors	**Subgroups**[a]
Intrinsic factors	
Sex	• Male • Female
Age at baseline	• <45 • 45≤ to <65 • ≥65
Race[b]	• American Indian or Alaska Native • Asian • Black or African American • Native Hawaiian or Other Pacific Islander • White • Other
Ethnicity[b]	• Hispanic or Latino • Not Hispanic or Latino • Not reported
Diabetes status at baseline	• Type 2 diabetes diagnosis • No type 2 diabetes diagnosis
Glycaemic status at baseline (subjects without T2D at baseline)	• Normo-glycemia (HbA_{1c}<5.7%) • Pre-diabetes (HbA_{1c}≥5.7%)
Fibrosis stage at baseline	• F2 • F3
Body mass index at baseline	• <27 kg/m^2 • ≥27 to <30 kg/m^2 • ≥30 to <35 kg/m^2 • ≥35 kg/m^2
Lean NASH	• with lean NASH[c] • without lean NASH
Hepatic function at baseline	
AST	• ≤ULN • >ULN to ≤3xULN • >3xULN
ALT	• ≤ULN • >ULN to ≤3xULN • >3xULN
ALP	• ≤ULN • >ULN
Renal function at baseline	• Normal (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2) • Mild renal impairment (eGFR ≥60 to <90mL/min/1.73 m^2) • Moderate renal impairment (eGFR ≥30 to <60mL/min/1.73 m^2)

Intrinsic and extrinsic factors	Subgroups[a]
Extrinsic factors	
Pen-injector	• DV3396 • PDS290
Region	• Europe (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Spain, Switzerland, United Kingdom) • North America (Canada, United States) • South America (Argentina, Brazil, Mexico) • Asia (China, India, Japan, Malaysia, Singapore, South Korea, Taiwan) • Other (Algeria, Australia, Israel, South Africa, Turkey)
Maintenance dose	• Not on trial product at week 20 • Dose <1.7 mg at week 20 • Dose = 1.7 mg at week 20 • Dose = 2.4 mg at week 20

eGFR: estimated glomerular filtration rate according to the CKD-EPI creatinine equation (KDIGO 2012)[38]; F: fibrosis stage; HbA_{1c}: glycosylated haemoglobin.

[a]Each subgroup has its own specified stratification strategy for handling sparse data. Please see SAP (Trial 4553 [Module 5.3.5.1], Appendix 9.1.9).

[b]In some countries, the law prohibits collection of data on race and ethnicity; any data are recorded as 'not applicable'.

[c]Lean NASH is defined as BMI <25 kg/m^2 for non-Asian subjects and BMI <23 kg/m^2 for Asian subjects.

4553 試験の Part 1 の 2 つのプライマリーエンドポイントは、サブグループごとに主要解析と同じ方法を用いて絶対リスクの差と 95%信頼区間を推定したが、ベースラインの 2 型糖尿病の有無及び肝線維化ステージによる調整は行わなかった。サブグループ解析では、主要解析と同じ補完値を用いた。

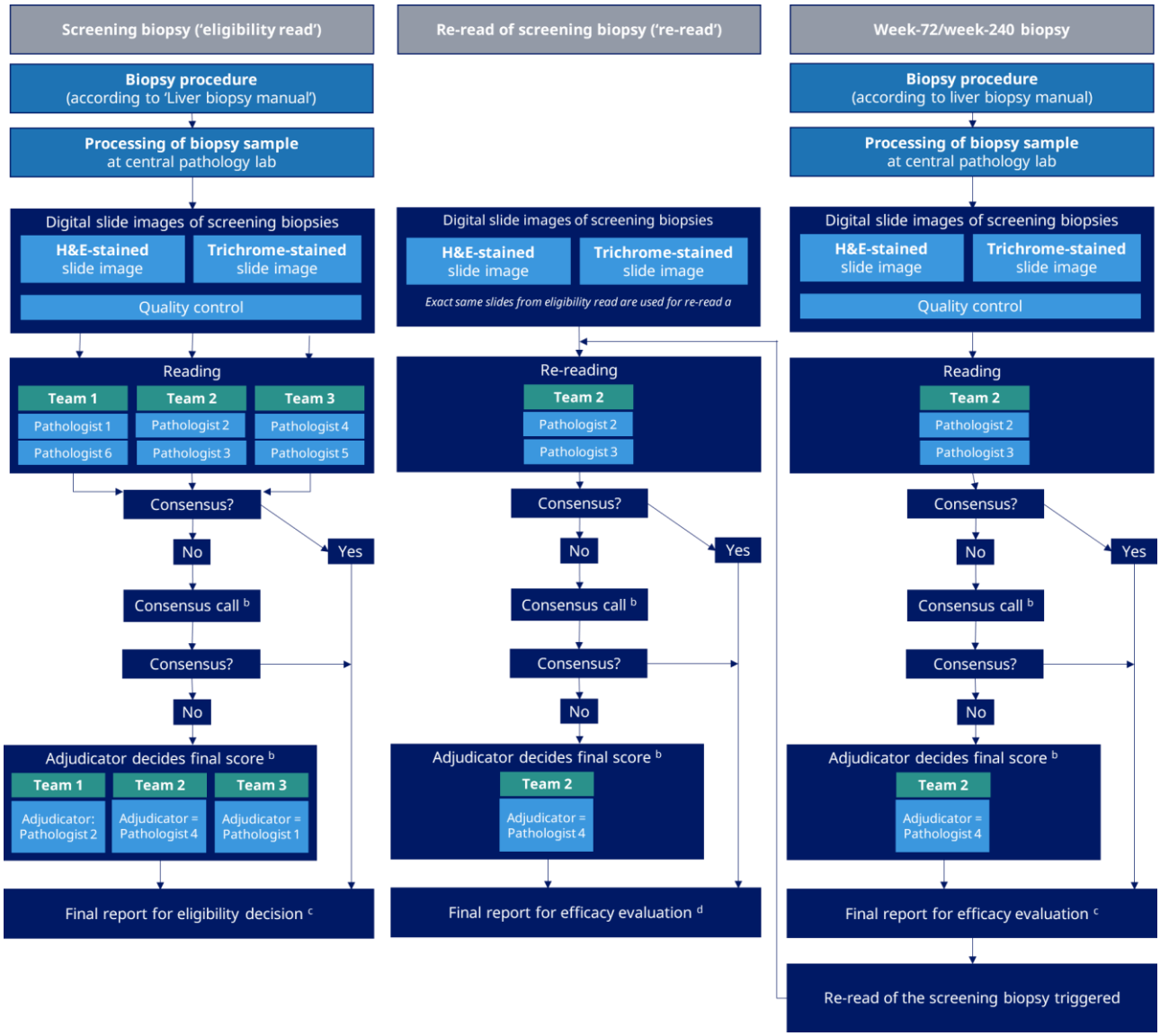
日本人集団と全集団の一貫性の評価は2.7.3.3.2 項（被験者の内訳）、2.7.3.3.2.2 項（ベースラインの人口統計学的特性）及び 2.7.3.3.3 項（肝に対する有効性）に示す。一貫性の評価の詳細は Consistency report（Module 5.3.5.4）に示す。

2.7.3.1.3.7　4553 試験における肝生検の検体採取及び判定手順

4553 試験における肝生検の判定手順については、肝生検の実施及び取り扱いに関する指示及び標準手順を記載したマニュアル〔Biopsy reading process report（Module 5.3.5.4）Appendix 1〕に事前に規定した。

肝生検の検体採取及び判定手順の概要を図 2.7.3.1-3 に示す。

図 2.7.3.1-3　　4553 試験における肝生検の判定手順の概要



H&E: haematoxylin and eosin.

[a]Rare deviations have been identified as described in Liver biopsy sampling and reading process (Module 5.3.5.4), Section 3.

[b]Only parameters for which the two pathologists in a team did not agree on will be evaluated during the consensus call. If consensus cannot be reached between the two pathologists in a team, the adjudicating pathologist (a pathologist from one of the other teams) will evaluate these parameters. The results of the adjudicator's evaluation will be provided in the final report.

[c]For the eligibility biopsy and the biopsies obtained at weeks 72 and 240, as well as for any unscheduled biopsies, the final report is provided to the trial site.

[d]For the re-reading of the eligibility biopsy (including any historical biopsies, Liver biopsy sampling and reading process [Module 5.3.5.4], Section 1.2), the final report is provided directly to Novo Nordisk only.

4553 試験の被験者の適格性を確認するためのスクリーニングにおいて、スクリーニング期間中に採取された治験に関連する肝生検検体又はスクリーニング前 180 日以内に採取された肝生検検体を用いた中央判定により、NASH の診断を確認した。また、無作為割り付けされたすべての被験者において 72 週時に肝生検を実施した（72 週までに肝関連事象が確認された場合を除く）。

生検ごとに、NAFLD／NASH に関する広範な知識を有する独立した病理専門医 2 名が NASH Clinical Research Network（CRN）分類を用いて NASH の組織学的所見及びそれに基づくスコアを中央で評価し

た。この 2 名の病理専門医から一致した判定が得られなかった場合、3 人目の病理専門医に意見を求めた。したがって、生検の結果判定のために各 2 名の病理専門医からなるチームを 3 チーム設定した。

- チーム 1：病理専門医 1 及び病理専門医 6
- チーム 2：病理専門医 2 及び病理専門医 3
- チーム 3：病理専門医 4 及び病理専門医 5

各チームの 2 名の病理専門医において互いの評価結果を盲検化した（ただし、一致した判定を得る必要があった場合を除く）。72 週時には、チーム 2 の病理専門医がスクリーニング時の肝生検を再判定するため、肝生検の実施時期についても盲検化した。

詳細は Liver biopsy sampling and reading process（Module 5.3.5.4）に示す。

肝組織学的所見に基づくエンドポイントは、スクリーニング時の肝生検を再判定した結果に基づいている〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.9〕。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　　序文

本項では、セマグルチド 2.4 mg の有効性の評価に用いた第 3 相試験（4553 試験）及び第 2 相試験（4296 試験）について叙述する。この叙述では主な有効性の結果（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）に焦点を当てる。すべてのエンドポイントに関する有効性の結果の詳細な試験間比較については、2.7.3.3 項に記載する。各試験の概要は 2.7.3.1.2 項に示す。

セマグルチド 2.4 mg は実施中の第 3 相試験（4553 試験）における維持用量である。この用量は、第 2 相用量設定試験（4296 試験）における有効性、安全性及び曝露量の総合的な評価に基づいて設定した。2.7.3.4.1 項に示す通り、薬物動態モデリングにより、維持用量であるセマグルチド 2.4 mg の週 1 回投与後とセマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与後の定常状態における C_{max} は同程度になることが示唆された。

検証的解析を事前に規定し、多重性を制御した。本項に記載する解析に用いた統計手法は 2.7.3.1.3.6 項に示す。

2.7.3.2.2　　4553 試験

2.7.3.2.2.1　　被験者

被験者 800 例を無作為割り付けし、うち 93.3%が 4553 試験の Part 1 を完了（来院 13 を実施又は来院 13 の実施前に死亡）した。

4553 試験の Part 1 におけるすべての有効性エンドポイントは 72 週時に評価した。したがって、2.7.3.1.3.6.2 項に示す通り、4553 試験の最大の解析対象集団である FAS（interim）は、データ cut-off の時点で 72 週の来院を実施した、無作為割り付けされた最初の 800 例からなる FAS である。

4553 試験の Part 1 の被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性の詳細は 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.3.2.2.2　　有効性の結果（Part 1）

プライマリーエンドポイント及びすべての検証的セカンダリーエンドポイント（ただし、SF-36「体の痛み」の変化量を除く）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 2.7.3.2-1）。

ベースラインの肝線維化ステージが F2 又は F3 の被験者における、72 週時点の「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」（プライマリーエンドポイント）及び「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」（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 2.7.3.2-1）。

ベースラインの肝線維化ステージが F2 又は F3 の被験者における、72 週時点の「肝線維化の改善を伴う NASH の消失」を達成した被験者の割合について、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 2.7.3.2-1）。

検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 72 週までの体重の変化率（%）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（セマグルチド 2.4 mg：-10.51%、プラセボ：-2.04%）（表 2.7.3.2-1）。

検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 72 週までの SF-36「体の痛み」の変化量については、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（表 2.7.3.2-1）。

優越性が検証されたすべてのエンドポイントで認められたプラセボとの差は、臨床的に意味のあるものと考えられる。

表 2.7.3.2-1　4553 試験（Part 1）ー主な有効性の結果

Endpoint	Estimate of difference in proportions	p-value[a]	Nominal significance level	Responder rates	Conclusion
Primary endpoint					
Resolution of steatohepatitis and no worsening in liver fibrosis at week 72[b]					
Sema 2.4 mg Placebo	28.65 [21.09; 36.21]	<0.0001	0.00225	62.9% 34.3%	Superiority confirmed
Primary endpoint					
Improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis at week 72[c]					
Sema 2.4 mg Placebo	14.39 [7.51; 21.27]	<0.0001	0.00225	36.8% 22.4%	Superiority confirmed
Confirmatory secondary endpoint					
Change in body weight (%) at week 72					
Sema 2.4 mg Placebo	-8.46 [-9.55; -7.38]	<0.0001	0.0045	-	Superiority confirmed
Confirmatory secondary endpoint					
Resolution of steatohepatitis and improvement in liver fibrosis at week 72[d, e]					
Sema 2.4 mg Placebo	16.54 [10.24; 22.83]	<0.0001	0.0045	32.7% 16.1%	Superiority confirmed
Confirmatory secondary endpoint					
Change in SF-36 bodily Pain					
Sema 2.4 mg Placebo	1.34 [0.01; 2.67]	0.0244	0.0045	-	Superiority not confirmed

[a]One-sided P-values were compared with the corresponding nominal significance level as per the statistical testing strategy to draw conclusions.

[b]Resolution of steatohepatitis is defined as a NAFLD Activity Score (NAS) of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis (according to NASH CRN[24]). Fibrosis is graded on the NASH CRN fibrosis scale from 0 to 4.

[c]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.

[d]Resolution of steatohepatitis is defined as an NAS of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis (according to NASH CRN[24]).

[e]Improvement in fibrosis is defined as ≥ 1 grade improvement on the NASH CRN fibrosis scale.

2.7.3.2.3　4296 試験

2.7.3.2.3.1　被験者

F1～F3 の被験者 320 例をセマグルチド 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 又はプラセボ（それぞれ 1 日 1 回投与）のいずれかに無作為に割り付け、うち 94.4%が試験を完了した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-1〕。

被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性の詳細を 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.3.2.3.2　有効性の結果

表 2.7.3.2-2 に治験総括報告書で行った解釈に基づく主な有効性データを示す。事後解析の結果は 2.7.3.3 項に示す。詳細は 2.7.3.3.2 項に示す。

ベースラインの肝線維化ステージが F2 又は F3 の被験者において、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の解析を実施した。補足的に、主要解析と同じ手法を用いてベースラインの肝線維化ステージにかかわらず無作為割り付けされたすべての被験者において解析を実施した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.2〕。

ベースラインの肝線維化ステージが F2 又は F3 の被験者における、72 週時点の「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」について、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.7.3.2-2）。

72 週時点で「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」（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について、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）とプラセボで統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-2）。「NASH の悪化を伴わない肝線維化の（1 ステージ以上の）改善」を達成した被験者の割合は、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）で 42.9%、プラセボで 32.8%であった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Figure 11-3〕。

表 2.7.3.2-2　4296 試験－主な有効性の結果

Endpoint	Estimate of difference in proportions	p-value[a]	Nominal significance level	Responder rates	Conclusion
Primary endpoint					
Resolution of steatohepatitis and no worsening in liver fibrosis at week 72					
Sema 0.4 mg Placebo	6.87 [2.60; 17.63]	<.0001	0.025	58.9% 17.2%	Superiority confirmed
Confirmatory secondary endpoint					
Improvement in liver fibrosis and no worsening in steatohepatitis at week 72					
Sema 0.4 mg Placebo	1.42 [0.62; 3.28]	0.2407	0.025	42.9% 32.8%	Superiority not confirmed

[a] One-sided P-values were compared with the corresponding nominal significance level as per the statistical testing strategy to draw conclusions.

4296 試験で事前に規定した当初の解析については、4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7〕に示す。

2.7.3.3　試験間での結果の比較と解析

有効性の評価は、主に 4553 試験（第 3 相試験）及び 4296 試験（第 2 相試験）の結果に基づいて行い、その結果を試験ごとに提示する。有効性の結果の提示にあたっては、投与法及び試験対象集団が両試験間で異なるため、データの併合は計画しなかった。

2.7.3.3.1　試験対象集団

4553 試験及び 4296 試験の対象集団の概要（被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性、スクリーニング時の併発疾患及び併用薬剤を含む）を以下に示す。

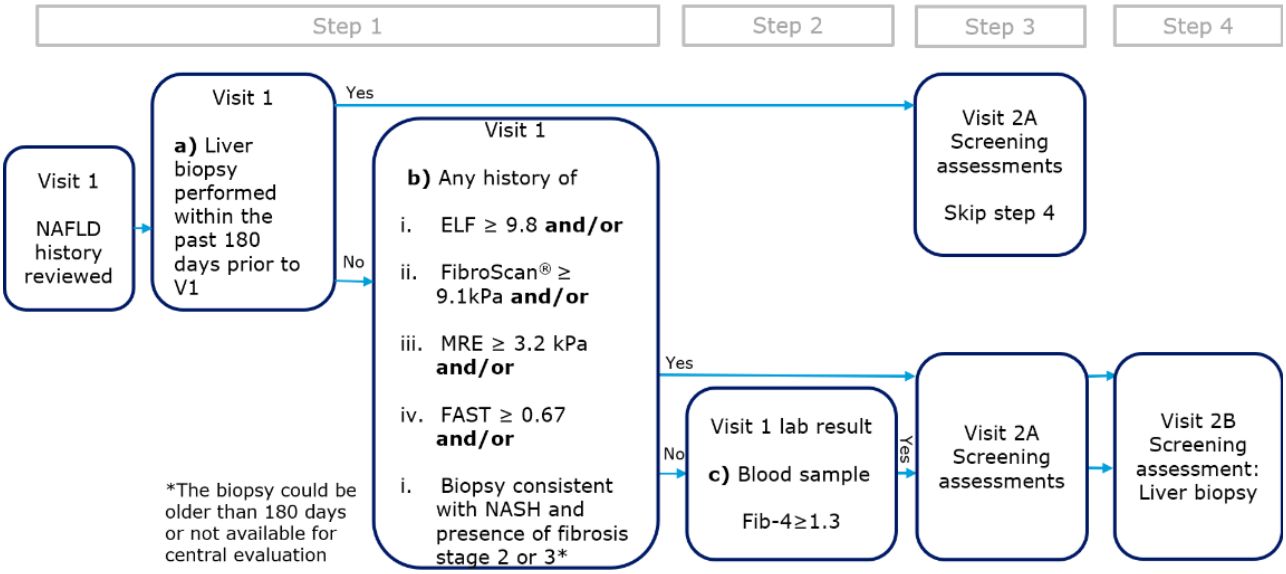
4553 試験におけるスクリーニング手順

治験に関連する肝生検を実施した被験者におけるスクリーニング不適格例の割合を低く抑えるため、被験者は、治験に関連する肝生検を実施する前に、NASH 及び明らかな肝線維化の可能性を確認する事前適格性基準を 1 つ以上満たしている必要があった。これらの事前適格性基準を満たすか否かはスクリーニング手順のステップ 3 で評価した（図 2.7.3.3-1）。

事前適格性基準：

a. 来院 1 の前 180 日以内に肝生検が実施されており、結果を中央評価のため送付することができる。
b. 以下のいずれかの既往がある。
    i. ELF≧9.8
    ii. FibroScan≧9.1 kPa
    iii. 磁気共鳴エラストグラフィ≧3.2 kPa
    iv. FAST≧0.67
    v. 肝生検結果が NASH 及び、F2 又は F3
c. 来院 1 の fibrosis-4（FIB-4）≧1.3

図 2.7.3.3-1　　スクリーニング手順



ELF: enhanced liver fibrosis; FAST: fibroScan-AST score; FIB-4: fibrosis-4; MRE: magnetic resonance elastography; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; NASH: non-alcoholic steatohepatitis

被験者 7600 例をスクリーニングし、うち 5284 例がスクリーニング不適格となった（17.2%が事前適格性基準を満たさず、82.8%が選択基準又は除外基準を満たさなかった）〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL 8.1.5〕。スクリーニングを実施した被験者のうち、5007 例が肝生検を受けた（試験前の肝生検 1330 例、試験期間中の肝生検 3677 例）〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL 8.1.7〕。

選択基準又は除外基準のうち、多くの被験者が満たさなかった基準は以下の通りである〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL 8.1.5〕。

- 選択基準
  - ベースライン時に実施された肝生検の病理専門医による中央評価により、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（ballooning 変性）のいずれのスコアも 1 以上であった被験者（45.7%）
  - ベースライン時に実施された肝生検の病理専門医による中央評価から NASH の組織学的エビデンスが得られた被験者。ベースラインの肝生検はスクリーニング来院（来院 1）前 180 日以内に実施された過去の肝生検でも可とする（35.0%）。
  - ベースライン時に実施された肝生検の病理専門医による中央評価から肝線維化ステージが 2 又は 3（NASH CRN 分類）の組織学的エビデンスが得られた被験者（34.6%）

- 除外基準
  - スクリーニング（来院 2A）時のグリコヘモグロビン（HbA1c）が 80 mmol/mol（9.5%）を超える被験者（4.0%）
  - 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性のある何らかの疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）（3.9%）

- スクリーニング（来院 2A）時の血小板数が 150,000 /μL 未満の被験者（来院 2A）。ただし、通常の血小板数が反映されており、門脈圧亢進症が認められない場合を除く（治験責任医師の判断による）（3.3%）。

2.7.3.3.2　4553 試験と 4296 試験の比較方法

2.7.3.1.2 項に記載した通り、4553 試験の集団（F2～F3）及びセマグルチド 2.4 mg との比較をより適切に行うため、4296 試験のセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群又はプラセボ群の被験者のうち、ベースラインで F2～F3 の被験者のデータに焦点を当てて 4296 試験の事後解析を実施した。完全性を期すため、事後解析の結果においてはセマグルチド 0.1 mg 及び 0.2 mg（それぞれ 1 日 1 回投与）のデータも提示する。

4296 試験の事後解析におけ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、規制当局のガイダンス [34] とも合致している 4553 試験における定義に合わせてさらに調整した。4553 試験のプライマリーエンドポイントに用いたものと同じ方法で、4296 試験で得られた肝組織学的データの統計解析を実施した（2.7.3.1.3.6.3.1 項）。

以下の項では、4296 試験についてはセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群又はプラセボ群の被験者のうちベースラインで F2～F3 の被験者のデータに焦点を当てており、結果は上記の通り事後解析及び調整後のエンドポイントの定義に基づいている。

2.7.3.3.2.1　被験者の内訳

4553 試験（中間評価）では 1197 例、4296 試験では F2～F3 の 230 例を無作為割り付けした（表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2）。4553 試験（中間評価）の有効性は無作為割り付けされた最初の 800 例〔FAS（interim）〕に基づいて評価した（2.7.3.1.3.6.1 項）。4553 試験では 534 例がセマグルチド 2.4 mg に無作為割り付けされ、4296 試験では 56 例（F2～F3）がセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）に無作為割り付けされた。

表 2.7.3.3-1　　被験者の内訳－概要〔4553 試験、FAS（interim）〕

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					7600	
Randomised	802		395		1197	
Full analysis set (interim)	534		266		800	
Exposed	533	(99.8)	266	(100.0)	799	(99.9)
Part 1 trial completer	501	(93.8)	245	(92.1)	746	(93.3)
On-treatment at visit 13 (week 72)	468	(87.6)	214	(80.5)	682	(85.3)
Biopsy at visit 13 (week 72)	474	(88.8)	227	(85.3)	701	(87.6)
With a consensus result for at least one parameter	472	(88.4)	225	(84.6)	697	(87.1)
Without a consensus result	2	(0.4)	2	(0.8)	4	(0.5)
Biopsy with a consensus result for at least one parameter at visit 13 (week 72)	472	(88.4)	225	(84.6)	697	(87.1)
Part 1 trial completer	471	(88.2)	224	(84.2)	695	(86.9)
Part 1 non-trial completer	1	(0.2)	1	(0.4)	2	(0.3)
On-treatment at time of biopsy sampling	458	(85.8)	213	(80.1)	671	(83.9)
Off-treatment at time of biopsy sampling	14	(2.6)	12	(4.5)	26	(3.3)

%: Proportion of full analysis set, N: Number of subjects. A trial completer for part 1 is defined as a subject that either attended the week 72 visit or died before the visit. Eligibility window for biopsy endpoints is minus/plus 180 days. A biopsy is classified as on-treatment if it is sampled before last dose of trial product + 49 days (included).

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:17:13:06 - tdispossumfas.sas/tdispossumfas.txt

表 2.7.3.3-2　　ベースラインで F2 又は F3 の被験者の内訳－概要（4296 試験）

	Sema 0.1 mg OD N (%)	Sema 0.2 mg OD N (%)	Sema 0.4 mg OD N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Randomised	80	78	82	80	320
Excluded subjects with fibrosis stage 1 at baseline	23 (28.8)	19 (24.4)	26 (31.7)	22 (27.5)	90 (28.1)
Included subjects with fibrosis stage 2 or 3 at baseline	57 (71.3)	59 (75.6)	56 (68.3)	58 (72.5)	230 (71.9)
Exposed subjects with fibrosis stage 2 or 3 at baseline	57 (71.3)	59 (75.6)	55 (67.1)	58 (72.5)	229 (71.6)
Analysis sets					
Full analysis set subjects with fibrosis stage 2 or 3 at baseline	57 (100)	59 (100)	56 (100)	58 (100)	230 (100)
Premature treatment discontinuation	4 (7.0)	11 (18.6)	5 (8.9)	5 (8.6)	25 (10.9)
With evaluable biopsy at week 72	2 (3.5)	3 (5.1)	2 (3.6)	2 (3.4)	9 (3.9)
Without evaluable biopsy at week 72	2 (3.5)	8 (13.6)	3 (5.4)	3 (5.2)	16 (7.0)
Primary reason	4 (7.0)	11 (18.6)	4 (7.1)	5 (8.6)	24 (10.4)
Adverse event	2 (3.5)	10 (16.9)	1 (1.8)	3 (5.2)	16 (7.0)
Violation of inclusion and/or exclusion criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intention of becoming pregnant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Participation in another clinical trial [2]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Code break	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgical treatment for obesity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment with other GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors or bolus (fast-acting) insulin	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Withdrawal of consent	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.3)
Trial completers excluding deaths [3]	55 (96.5)	54 (91.5)	53 (94.6)	56 (96.6)	218 (94.8)
Completed treatment	53 (93.0)	48 (81.4)	51 (91.1)	53 (91.4)	205 (89.1)
Discontinued treatment	2 (3.5)	6 (10.2)	2 (3.6)	3 (5.2)	13 (5.7)

[1]: subjects who completed treatment with trial product according to the end-of-trial form; [2]: simultaneous participation in any other clinical trial receiving an investigational medicinal product; [3]: subjects who attended the final scheduled visit. N: number of subjects; %: proportion of randomised subjects, OD: Once daily.

4553 試験の Part 1 を完了（来院 13 を実施又は来院 13 の実施前に死亡）した被験者の割合及び 4296 試験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%）。完了例の割合が高かったことから、これらの試験が適切に実施されたことが示唆され、結果の安定性が裏付けられる。

4553 試験では、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（18.5%）でセマグルチド 2.4 mg 群（6.7%）より高く、この差は「その他」に分類される理由によるものであった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.1.2〕。「その他」の理由には（明記されている場合）、上市されている GLP-1 受容体作動薬の開始を希望、プラセボ群に割り付けられたのではないかという疑念、肝臓の臨床検査値の悪化、被験者の転居、個人的理由、かかりつけ医又は他の担当医からの助言などが含まれた。詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 9.2.1.2〕に示す。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 2.9%、プラセボ群で 3.8%であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.1.2〕。

4296 試験では、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群とプラセボ群で同様であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で 1.8%、プラセボ群で 5.2%であった（表 2.7.3.3-2）。

4553 試験及び 4296 試験のいずれにおいても、セマグルチド群で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も多かったのは胃腸障害であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は Module 2.7.4.2.1.7.1 に示す。

被験者の内訳は、全体として 4553 試験及び 4296 試験で同様であった（表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2）。

2.7.3.3.2.1.1　日本人集団における被験者の内訳

以下の日本人集団のデータに基づく考察では、各投与群における日本人の被験者数が少ないため、結果は慎重に解釈する必要がある。

4553 試験では日本人被験者 141 例〔FAS（interim、無作為割り付けされたすべての被験者）〕を無作為割り付けし〔Consistency report（Module 5.3.5.4）、Table 1〕、4296 試験では日本人被験者 41 例（FAS、F1～F3）を無作為割り付けした。4553 試験（Part 1）の有効性評価は、無作為割り付けされた最初の 800 例〔FAS（interim）〕（日本人被験者 116 例を含む）に基づいて実施した（2.7.3.1.3.6.1 項）。4553 試験では、〔FAS（interim）〕に含まれた 116 例の日本人被験者のうち 78 例がセマグルチド 2.4 mg に無作為割り付けされ、4296 試験では日本人被験者 12 例がセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）に無作為割り付けされた。

4553 試験〔FAS（interim）〕の Part 1 を完了（来院 13 を実施又は来院 13 の実施前に死亡）した被験者及び 4296 試験を完了した被験者の割合は、日本人集団（それぞれ 98.3%、97.6%）及び全集団（それぞれ 93.3%、94.8%）で概ね高かった。

日本人被験者の内訳は 4553 試験と 4296 試験で大きな違いはなく、全集団の被験者の内訳とも同様であった〔Consistency report（Module 5.3.5.4）section 3.1〕。

2.7.3.3.2.2　ベースラインの人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は、試験間で大きな違いはなかった。いくつかのカテゴリーでは違いがみられたが、適格性基準及び試験が実施された国・地域の違いによって説明することができると考えられる。

ベースラインの体容量指数（BMI）が 25 kg/m^2 未満の被験者の割合は、4296 試験（1.7%）と比較して 4553 試験（6.6%）で高かった。これは、4296 試験の除外基準〔スクリーニング来院（来院 1）時の BMI が 25.0 kg/m^2 以下又は 45.0 kg/m^2 以上〕によるものであった。同じ理由から、4553 試験にのみベースラインで痩せ型（lean）の NASH 患者が登録された（表 2.7.3.3-3）。

多様性に関しては、4553 試験では 4296 試験と比較してアジア人及びヒスパニック系の被験者が多かった（表 2.7.3.3-3）。4553 試験及び 4296 試験ではいずれも、より多様な集団とすることを試みたが、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びハワイ先住民系又はその他の太平洋諸島系の被験者が少なかった。

表 2.7.3.3-3　被験者背景及びベースライン特性（カテゴリー変数）－要約

	Trial 4553 (interim)	**Trial 4296**
Number of subjects (FAS)	800[b]	230[a]
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 (in trial 4296 only Japan)	201 (25.1)	31 (13.5)
Other	54 (6.8)	-
BMI group (%)		
<25	53 (6.6)	4 (1.7)
25≤ BMI <30	164 (20.5)	50 (21.7)
30≤ BMI <35	252 (31.5)	68 (29.6)
35 ≤	330 (41.3)	108 (47.0)
N/A	1 (0.1)	-
T2D (%)		
Yes	447 (55.9)	150 (65.2)

Lean NASH[c,d]		
Yes	22 (2.8)	-
No	769 (96.1)	-
N/A	9 (1.1)	-
Pen-injector (%)		
DV3396	709 (88.6)	-
PDS290	90 (11.3)	-
NovoPen® 4	-	230 (100)
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 FIB4 (%)		
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)

N/A: not available

[a]Subjects with F2–F3 exposed to semaglutide s.c. 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg or placebo once daily.

[b]FAS (interim)

[c]Only for trial 4553.

[d]Lean NASH is defined as BMI <25 kg/m^2 for non-Asian subjects and BMI <23 kg/m^2 for Asian subjects.

表 2.7.3.3-4　　被験者背景及びベースライン特性（連続変数）ー要約

	Trial 4553 (interim)	**Trial 4296**
Number of subjects (FAS)	800[b]	230[a]
Age, years, mean (SD)	56.0 (11.6)	56.1 (10.9)
BMI, kg/m^2, mean (SD)	34.6 (7.2)	35.3 (6.6)
Body weight, kg, mean (SD)	96.1 (24.5)	96.4 (21.7)
Waist circumference, cm, mean (SD)	112.3 (15.8)	112.7 (14.7)
Duration of diabetes, years, mean (SD)	7.3 (6.4)	7.4 (6.5)
HbA$_{1c}$ – subjects with T2D, %, mean (SD)	7.1 (1.1)	7.2 (1.2)
ALT, U/L, geometric mean (CV)	56.8 (65.7)	56.0 (84.8)
AST, U/L, geometric mean (CV)	46.6 (53.6)	46.0 (78.2)
Liver steatosis assessed by transient elastography FibroScan®, dB/m, mean (SD)	329.0 (46.0)	335.2 (49.0)

Liver stiffness assessed by transient elastography FibroScan®, kPa, geometric mean (CV)	11.5 (46.8)	11.3 (85.0)
FIB-4 score, mean (SD)	1.8 (1.0)	1.7 (1.0)
ELF score, mean (SD)	10.0 (1.0)	9.9 (0.9)
PRO-C3[c] (ng/mL), geometric mean (CV)	49.0 (37.5)	-
LDL-Cholesterol (mmol/L), mean (SD)	2.8 (1.0)	3.0 (1.5)
HDL-Cholesterol (mmol/L), mean (SD)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
Free Fatty Acids (mmol/L), mean (SD)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)
Total cholesterol (mmol/L), mean (SD)	4.8 (1.1)	4.9 (1.2)
Triglycerides (mmol/L), mean (SD)	1.9 (1.1)	2.0 (1.1)
Systolic Blood Pressure (mmHg), mean (SD)	130.5 (14.4)	133.0 (16.0)
Diastolic Blood Pressure (mmHg), mean (SD)	80.2 (9.7)	81.0 (10.0)

SD: Standard deviation, CV: 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] FAS (interim)

[c] Only for trial 4553

4553 試験及び 4296 試験におけるスクリーニング時の併発疾患を表 2.7.3.3-5、4553 試験における無作為割り付け時の併用薬剤を表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-5　スクリーニング時に最も高頻度に報告された[a]併発疾患（器官別大分類及び基本語別）

	Trial 4553 (interim)	Trial 4296
Number of subjects (FAS)	800[b]	230[c]
Hepatobiliary disorders (%)		
• Non-alcoholic fatty liver + Non-alcoholic steatohepatitis[d]	743 (92.9)	205 (89.1)
• Cholelithiasis	40 (5.0)	-
• Gallbladder polyp	18 (2.3)	-
• Hepatic cyst	15 (1.9)	8 (3.5)
Metabolism and nutrition disorders (%)		
• Type 2 diabetes mellitus	447 (55.9)	150 (65.2)
• Obesity	209 (26.1)	76 (33.0)
• Dyslipidaemia	198 (24.8)	56 (24.3)
• Hyperlipidaemia	176 (22.0)	34 (14.8)
Vascular disorders (%)		
• Hypertension	503 (62.9)	143 (62.2)
• Arteriosclerosis	15 (1.9)	4 (1.7)
• Varicose vein	14 (1.8)	3 (1.3)
• Peripheral arterial occlusive disease	11 (1.4)	-
Gastrointestinal disorders and neoplasm (%)		
• Gastrooesophageal reflux disease	227 (28.4)	48 (20.9)
• Constipation	41 (5.1)	12 (5.2)

• Irritable bowel syndrome	40 (5.0)	12 (5.2)
• Chronic gastritis	34 (4.3)	10 (4.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (%)		
• Osteoarthritis	112 (14.0)	30 (13.0)
• Back pain	73 (9.1)	24 (10.4)
• Arthralgia	49 (6.1)	14 (6.1)
• Osteoporosis	29 (3.6)	10 (4.3)
Psychiatric disorders (%)		
• Depression	114 (14.3)	37 (16.1)
• Anxiety	86 (10.8)	24 (10.4)
• Insomnia	77 (9.6)	18 (7.8)
• Anxiety disorder	15 (1.9)	2 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (%)		
• Asthma	78 (9.8)	29 (12.6)
• Sleep apnoea syndrome	54 (6.8)	28 (12.2)
• Rhinitis allergic	43 (5.4)	5 (2.2)
• Obstructive sleep apnoea syndrome	36 (4.5)	-
Eye disorders (%)		
• Cataract	73 (9.1)	17 (7.4)
• Dry eye	35 (4.4)	7 (3.0)
• Glaucoma	29 (3.6)	10 (4.3)
• Diabetic retinopathy	28 (3.5)	6 (2.6)
Nervous system disorders (%)		
• Migraine	38 (4.8)	15 (6.5)
• Headache	28 (3.5)	9 (3.9)
• Diabetic neuropathy	26 (3.3)	18 (7.8)
• Neuropathy peripheral	21 (2.6)	7 (3.0)

[a]According to reporting in trial 4553

[b]FAS (interim)

[c]Subjects with F2–F3 exposed to semaglutide s.c. 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg or placebo once daily

[d]NAFLD and NASH were added together due to differences in reporting between the trials

表 2.7.3.3-6　　無作為割り付け時の関連する併用薬剤（解剖治療化学分類コード別）（4553 試験）

	Sema 2.4 mg N (%)	**Placebo N (%)**	**Total N (%)**
Number of subjects (FAS)	534	266	800
Anti-obesity preparations (A08)			
Phentemine	[redacted]		
Orlistat			
Drugs used in diabetes (A10)			
Insulins and analogues (A10A)	39 (7.3)	21 (7.9)	60 (7.5)
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (A10B)			
Biguanides (A10BA)	226 (42.3)	106 (39.8)	332 (41.5)
Sulfonylureas (A10BB)	56 (10.5)	21 (7.9)	77 (9.6)
Combinations of oral blood glucose lowering drugs (A10BD)	16 (3.0)	12 (4.5)	28 (3.5)
Alpha glucosidase inhibitors (A10BF)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Thiazolidinediones (A10BG)	19 (3.6)	7 (2.6)	26 (3.3)
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors (A10BH)	60 (11.2)	23 (8.6)	83 (10.4)
Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors (A10BK)	53 (9.9)	32 (12.0)	85 (10.6)
Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins (A10BX)	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)
Antihypertensives (C02)	8 (1.5)	5 (1.9)	13 (1.6)

Diuretics (C03)	103 (19.3)	50 (18.8)	153 (19.1)
Beta blocking agents (C07)	84 (15.7)	56 (21.1)	140 (17.5)
Calcium channel blockers (C08)	111 (20.8)	51 (19.2)	162 (20.3)
Agents acting on the renin-angiotensin system (C09)	252 (47.2)	131 (49.2)	383 (47.9)
Lipid modifying agents (C10)			
Lipid modifying agents, plain (C10A)	278 (52.1)	151 (56.8)	429 (53.6)
Statins (C10AA)	196 (36.7)	104 (39.1)	300 (37.5)
Lipid modifying agents, combination (C10B)	6 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.9)
Antithrombotic agents (B01A)	37 (6.9)	24 (9.0)	61 (7.6)

4296 試験については、4296 試験の治験総括報告書〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2.3、Table 10-4〕に示す。

無作為割り付け時にビタミン E、ピオグリタゾン及び saroglitazar の使用も評価したところ、それぞれ 64 例（8.0%）、27 例（3.4%）及び 2 例（0.3%）が使用していた〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.1.27〕。

無作為割り付け後に開始した NASH に対する疾患修飾効果を有する可能性のある併用薬剤を表 2.7.3.3-7 に要約する。プラセボ群では NASH に対する疾患修飾効果を有する可能性のある併用薬剤を開始した被験者の割合が高く（12%）、7.9%が GLP-1 受容体作動薬を開始した（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7　　無作為割り付け後に開始した NASH に対する疾患修飾効果を有する可能性のある併用薬剤－要約〔4553 試験、FAS（interim）〕

	Sema 2.4 mg		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	534	(100)	266	(100)	800	(100)
Any concomitant medication with potential modifying effect on NASH?						
Yes	12	(2.2)	32	(12.0)	44	(5.5)
No	522	(97.8)	234	(88.0)	756	(94.5)
Any medication with GLP-1 RAs?						
Yes	1	(0.2)	21	(7.9)	22	(2.8)
No	533	(99.8)	245	(92.1)	778	(97.3)
Concomitant medications with potential modifying effect on MASH						
Vitamin E	5	(0.9)	5	(1.9)	10	(1.3)
Pioglitazone	6	(1.1)	8	(3.0)	14	(1.8)
Saroglitazar	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Semaglutide	[redacted]					
Liraglutide						
Exenatide						
Dulaglutide						
Insulin degludec and liraglutide	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insulin glargine and lixisenatide	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tirzepatide	1	(0.2)	1	(0.4)	2	(0.3)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Table content is based on reported concomitant medication. Saroglitazar is approved for the treatment of NAFLD in India. Subjects can be treated with more than one of the above listed medications.

2.7.3.3.2.2.1　日本人集団におけるベースラインの人口統計学的特性

4553 試験では、FAS（interim）に含まれる日本人被験者の年齢の平均値は 61.6 歳であり、体重の平均値は 77.8 kg、BMI の平均値は 29.8 kg/m^2 であった。被験者の 56%が女性であった。肝線維化ステージは、大部分の被験者で F3（70.7%）であり、F2 は 29.3%であった。52.6%の被験者がベースライン時に 2 型糖尿病を有していた〔Consistency report (Module 5.3.5.4)、Appendix 1〕。

4296 試験では、FAS に含まれる日本人被験者の年齢の平均値は 56.5 歳であり、体重の平均値は 77.5 kg、BMI の平均値は 30.5 kg/m^2 であった。被験者の 63.4%が女性であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であったが、各投与群における日本人の被験者数が少なかったため、やや違いがみられた。

4553 試験（表 2.7.3.3-8、表 2.7.3.3-3）及び 4296 試験では、人口統計学的特性及びベースライン特性は日本人集団と全集団〔FAS（interim）〕で大きな違いはなかった。いずれの試験でも、体重の平均値及び BMI の平均値は、想定された通り全集団と比較して日本人集団で低かった。

表 2.7.3.3-8　被験者背景及びベースライン特性（カテゴリー変数）ー要約（日本人集団）

	Trial 4553 (interim)	**Trial 4296**
Number of subjects (FAS)	116[a]	41
Age, years[b] (%)		-
18≤ to <45	9 (7.8)	-
45 ≤ to <65	56 (48.3)	-
65≤	51 (44.0)	
Age, years[c] (%)		
18≤ to <65	-	29 (70.7)
65 ≤ to <75	-	11 (26.8)
75≤	-	1 (2.4)
Sex (%)		
Female	65 (56.0)	26 (63.4)
Male	51 (44.0)	15 (36.6)
BMI group (%)		
<25	26 (22.4)	3 (7.3)
25≤ BMI <30	40 (34.53)	20 (48.8)
30≤ BMI <35	32 (27.6)	11 (26.8)
35 ≤	18 (15.5)	7 (17.1)
N/A	0 (0.0)	-
T2D (%)		
Yes	61 (52.6)	20 (48.8)
Lean NASH[b,d]		
Yes	8 (6.9)	-
No	108 (93.1)	-
N/A	0 (0.0)	-
Pen-injector (%)		
DV3396	107 (92.2)	-
PDS290	34 (7.8)	-
NovoPen® 4	-	41 (100)
Fibrosis stage (%)		
1	-	10 (24.4)
2	34 (29.3)	4 (9.8)
3	82 (70.7	27 (65.9)
Hepatocyte ballooning (%)		
1	35 (30.2)	24 (58.8)
2	81 (69.8)	17 (41.5)

Steatosis (%)		
1	60 (51.7)	14 (34.1)
2	42 (36.2)	18 (43.9)
3	14 (12.1)	9 (22.0)
Lobular Inflammation (%)		
1	36 (31.0)	16 (39.0)
2	76 (65.5)	20 (48.8)
3	4 (3.4)	5 (12.2)
Classification of FIB4 (%)		
FIB-4 < 1.30	13 (11.2)	15 (36.6)
1.30 ≤ FIB-4 < 2.67	11 (9.5)	14 (34.1)
2.67 ≤ FIB-4	63 (54.3)	11 (26.8)
N/A	29 (25.0)	1 (2.4)

N/A: not available

[a] FAS (interim).

[b] Only for trial 4553

[c] Only for trial 4296

[d]Lean NASH is defined as BMI <25 kg/m^2 for non-Asian subjects and BMI <23 kg/m^2 for Asian subjects.

2.7.3.3.3　肝に対する有効性

2.7.3.3.3.1　　肝組織学的所見

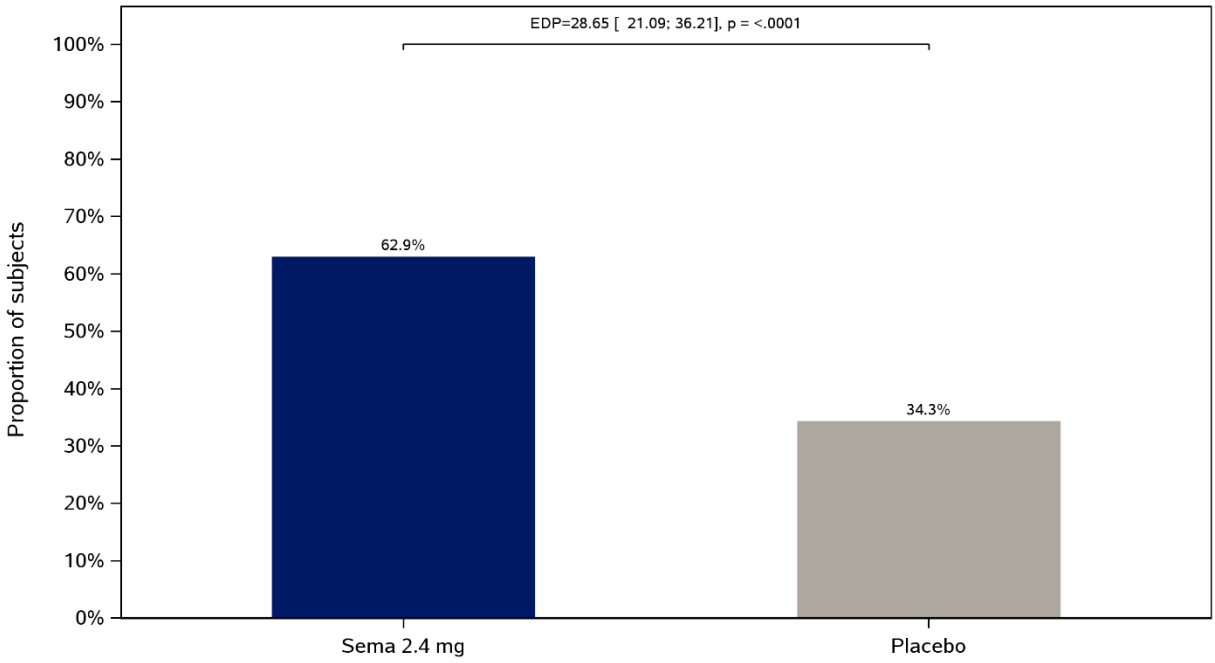
2.7.3.3.3.1.1　　肝組織学的所見に関連するプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント

4553 試験及び 4296 試験のプライマリーエンドポイントならびに 4553 試験の検証的セカンダリーエンドポイントとして、FDA のガイダンス案で臨床的有用性を予測するものと考えられているエンドポイントを用いており、EMA 及び FDA により条件付き承認又は早期承認の根拠になりうるものとして受け入れられている [33, 34]。

72 週時点の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失（プライマリーエンドポイント）

4553 試験の 72 週時点で、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」についてセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（図 2.7.3.3-2）。このエンドポイントを達成した被験者（レスポンダー）の割合の推定値は、プラセボ群（34.3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（62.9%）で統計的に有意に高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 28.65%（95%信頼区間：21.09; 36.21、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.2.4〕。

図 2.7.3.3-2　　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



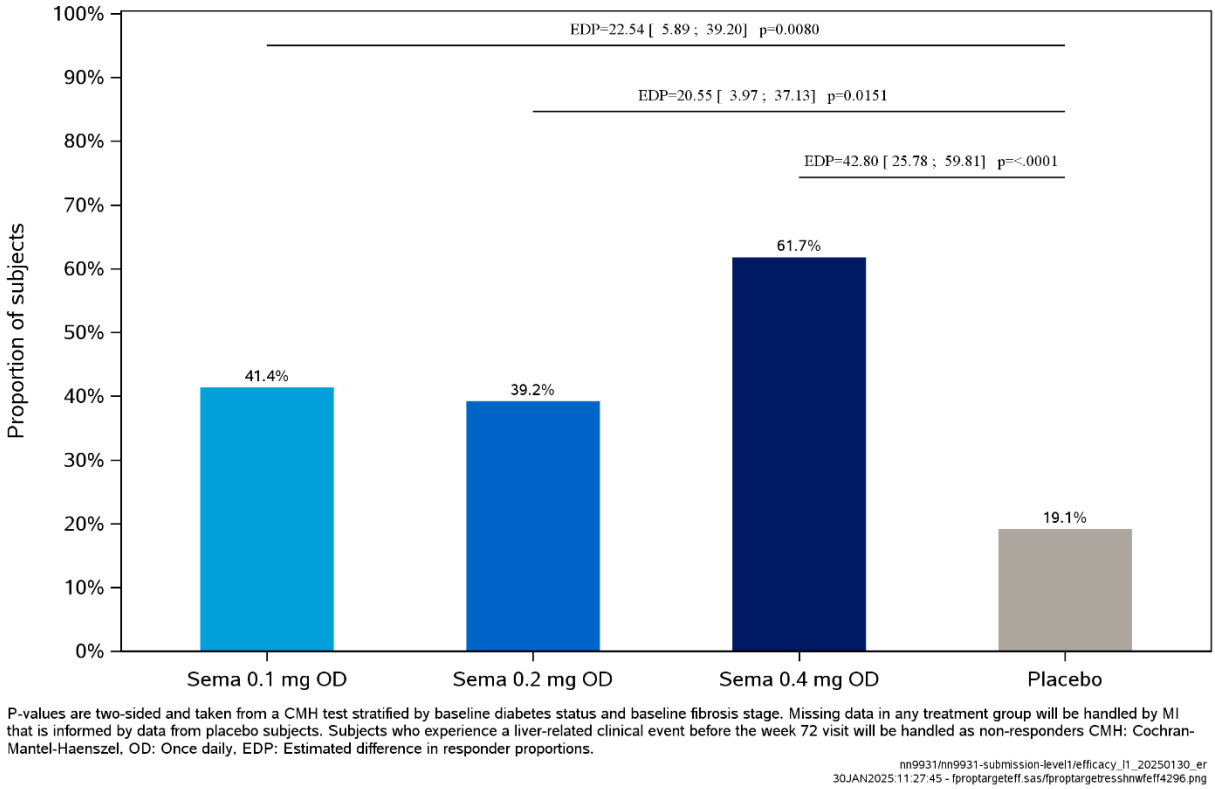
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation, NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NAS: NAFLD activity score, NASH CRN: Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. CMH test stratified by 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.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:49:00 - fproptarget.sas/fproptargetresshnwf.png

4553 試験の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」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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.6 及び Figure 8.2.14〕。

4296 試験の 72 週時点で、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」を達成した F2～F3 の被験者（レスポンダー）の割合の推定値は、プラセボ群（19.1%）と比較してセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（61.7%）で高かった（図 2.7.3.3-3）。レスポンダーの割合の差の推定値は 42.80%（95%信頼区間：25.78; 59.81、p<0.0001）であった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.7）。

図 2.7.3.3-3　　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



P-values are two-sided and taken from a 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 before the week 72 visit will be handled as non-responders CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, OD: Once daily, EDP: Estimated difference in responder proportions.

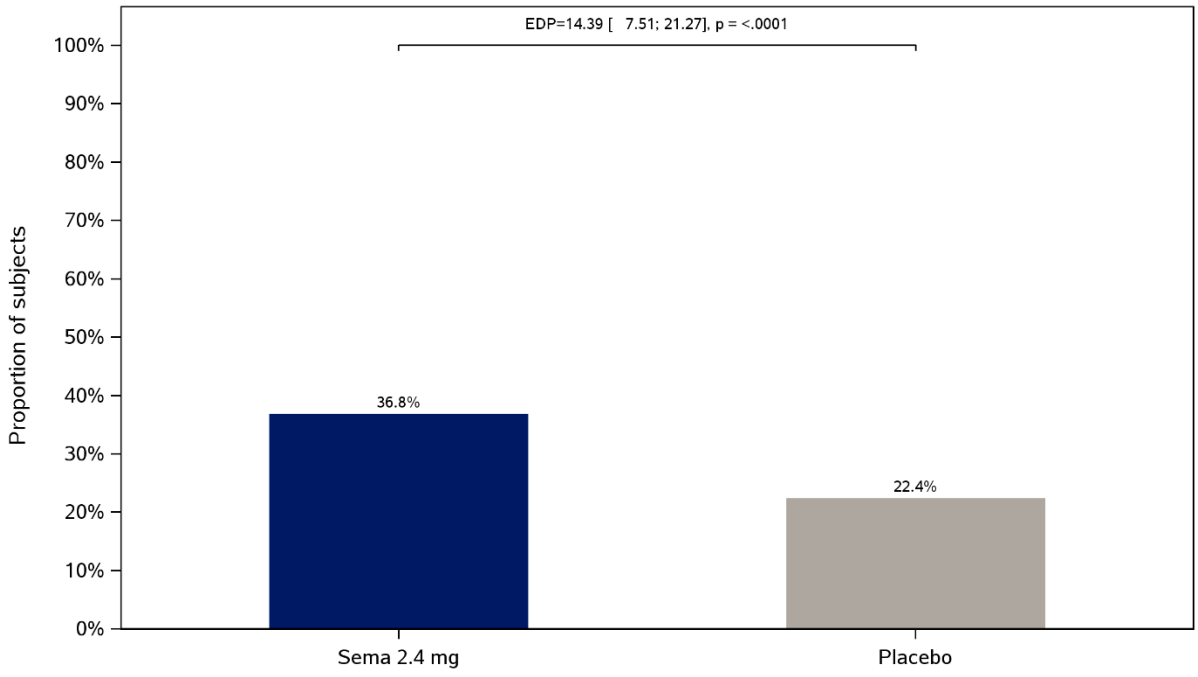
nn9931/nn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:27:45 - fproptargeteff.sas/fproptargetresshnwfeff4296.png

4296 試験の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」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〔41.83%（95%信頼区間：25.49; 58.17）、p<0.001〕（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.8）。

72 週時点の NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善（プライマリーエンドポイント）

4553 試験の 72 週時点で、プライマリーエンドポイントである「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」についてセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（図 2.7.3.3-4）。このエンドポイントを達成した被験者（レスポンダー）の割合の推定値はプラセボ群（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かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 14.39%（95%信頼区間：7.51; 21.27、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.9〕。

図 2.7.3.3-4　　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



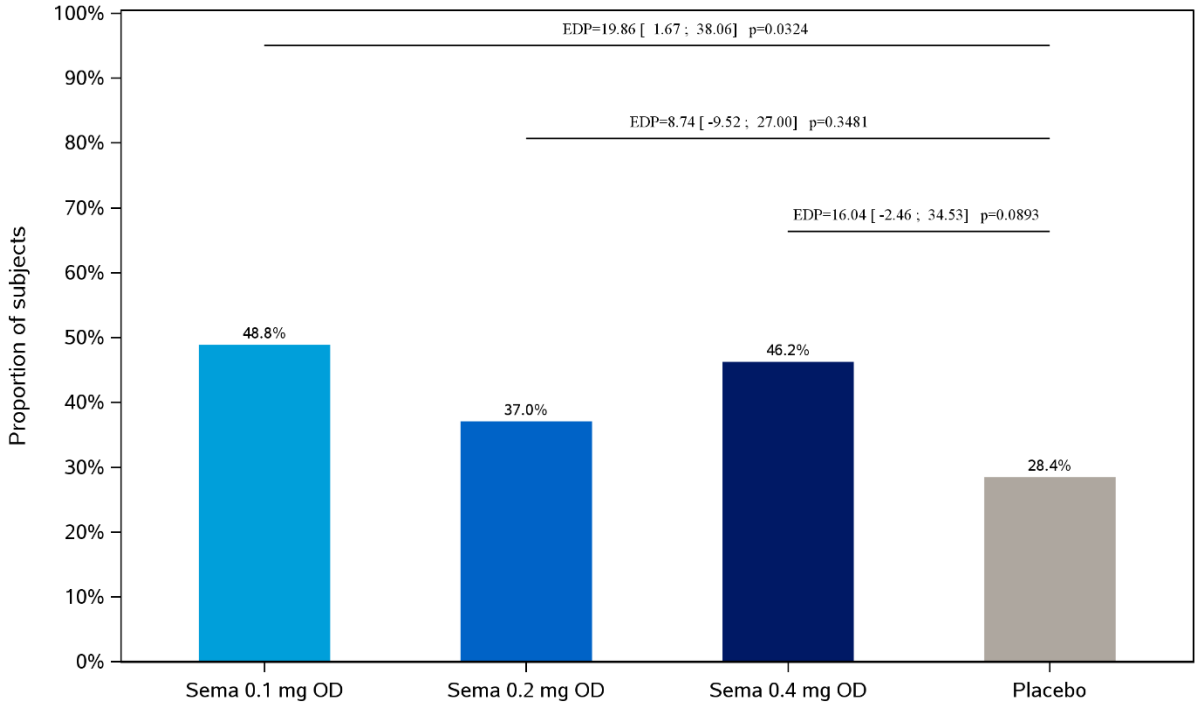
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation, NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NAS: NAFLD activity score, NASH CRN: Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. CMH test stratified by 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.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:48:49 - fproptarget.sas/fproptargetimpfnwna.png

4553 試験のプライマリーエンドポイントである「NASH の悪化を伴わない肝線維化の（1 ステージ以上の）改善」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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.11 及び Figure 8.2.15〕。

4296 試験の 72 週時点で、F2～F3 の被験者において、NASH の悪化を伴わない肝線維化の（1 ステージ以上の）改善を達成した被験者の割合にセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群とプラセボ群との間に統計的有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-5）。このエンドポイントを達成した被験者（レスポンダー）の割合の推定値はプラセボ群（28.4%）と比較してセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（46.2%）で多かった。レスポンダーの割合（%）の差の推定値は 16.04%（95%信頼区間：-2.46; 34.53、p=0.0893）であった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.10）。

図 2.7.3.3-5　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善（規制当局のガイダンスの定義）を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



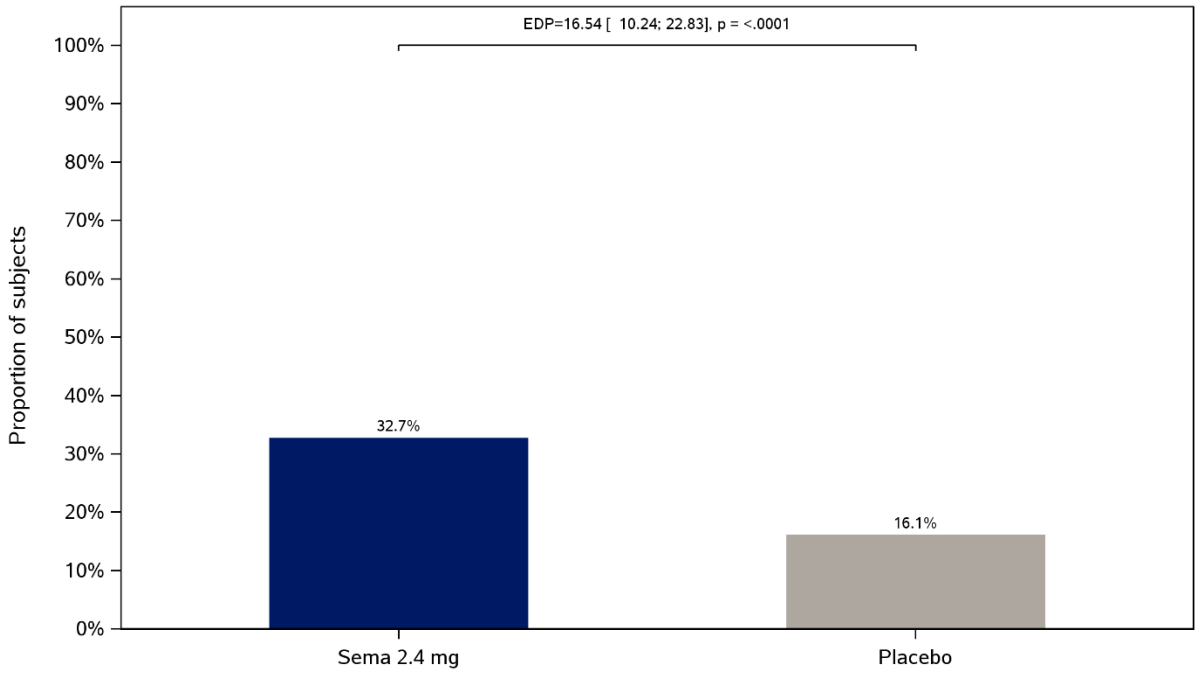
P-values are two-sided and taken from a CMH test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis stage. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event before the week 72 visit will be handled as non-responders CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, OD: Once daily, EDP: Estimated difference in responder proportions.

nn9931/nn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:27:40 - fproptargeteff.sas/fproptargetimpfnwnaeff4296.png

肝線維化の改善を伴う NASH の消失

4553 試験の 72 週時点で、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」についてセマグルチド 2.4 mg の優越性が検証された（図 2.7.3.3-6）。このエンドポイントを達成した被験者（レスポンダー）の割合の推定値はプラセボ群（16.1%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（32.7%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 16.54%（95%信頼区間：10.24; 22.83、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.19〕。

図 2.7.3.3-6　　肝線維化の改善を伴う NASH の消失を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、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.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:49:06 - fproptarget.sas/fproptargetresnimpf.png

4553 試験の検証的セカンダ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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.25〕。

以上のように、4553 試験のプライマリーエンドポイントに関する結果は、肝組織学的所見の臨床的に意味のある改善を示すものであった。これらは、4553 試験の検証的セカンダリーエンドポイントによりさらに確認された。

2.7.3.3.3.1.2　　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

4553 試験では、プライマリーエンドポイントに関する結果を確認するため、72 週時点で肝組織学的所見に関連する以下の補足的セカンダリーエンドポイントを評価した。

- 肝線維化の悪化を伴わない NASH の改善（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う）
- 肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失〔肝細胞風船様変性（ballooning 変性）なし（0）、小葉内炎症 0～1〕（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う）
- NASH の悪化
- 組織学的所見に基づく脂肪化の改善 [a]
- 組織学的所見に基づく小葉内炎症の改善 [a]
- 組織学的所見に基づく肝細胞風船様変性（ballooning 変性）の改善 [a]
- ベースラインで F2 の被験者における肝線維化の進展
- 肝線維化の進展 [a]

- 組織学的所見に基づく肝臓のコラーゲン線維化面積の変化率

[a]肝組織学的所見に関連するエンドポイントは 4296 試験でも評価した。

2.7.3.3.3.1.2.1 NASH の疾患活動性

NAS により NASH の疾患活動性を評価することができる。NAS は脂肪化（0～3）、小葉内炎症（0～3）及び肝細胞風船様変性（ballooning 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、選択基準によりベースラインの 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（ballooning 変性）の各スコアが 1 以上であった。以下の項では NASH の疾患活動性に関連する事前に規定したエンドポイントについて記載する。

肝線維化の悪化を伴わない NASH の改善（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う）

4553 試験の 72 週時点で、肝線維化の悪化を伴わない NASH の改善（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う）を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（25.0%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（50.1%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 25.34%（95%信頼区間：18.23; 32.45、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.27〕。

肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失〔肝細胞風船様変性（ballooning 変性）なし（0）、小葉内炎症 0～1〕（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う）

4553 試験の 72 週時点で、肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失〔小葉内炎症 0～1、肝細胞風船様変性（ballooning 変性）なし（0）、脂肪化の数値は問わない〕（NAS の 2 ポイント以上の低下を伴う）を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（18.8%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（43.5%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 24.75%（95%信頼区間：18.07; 31.43、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.40〕。

NASH の悪化

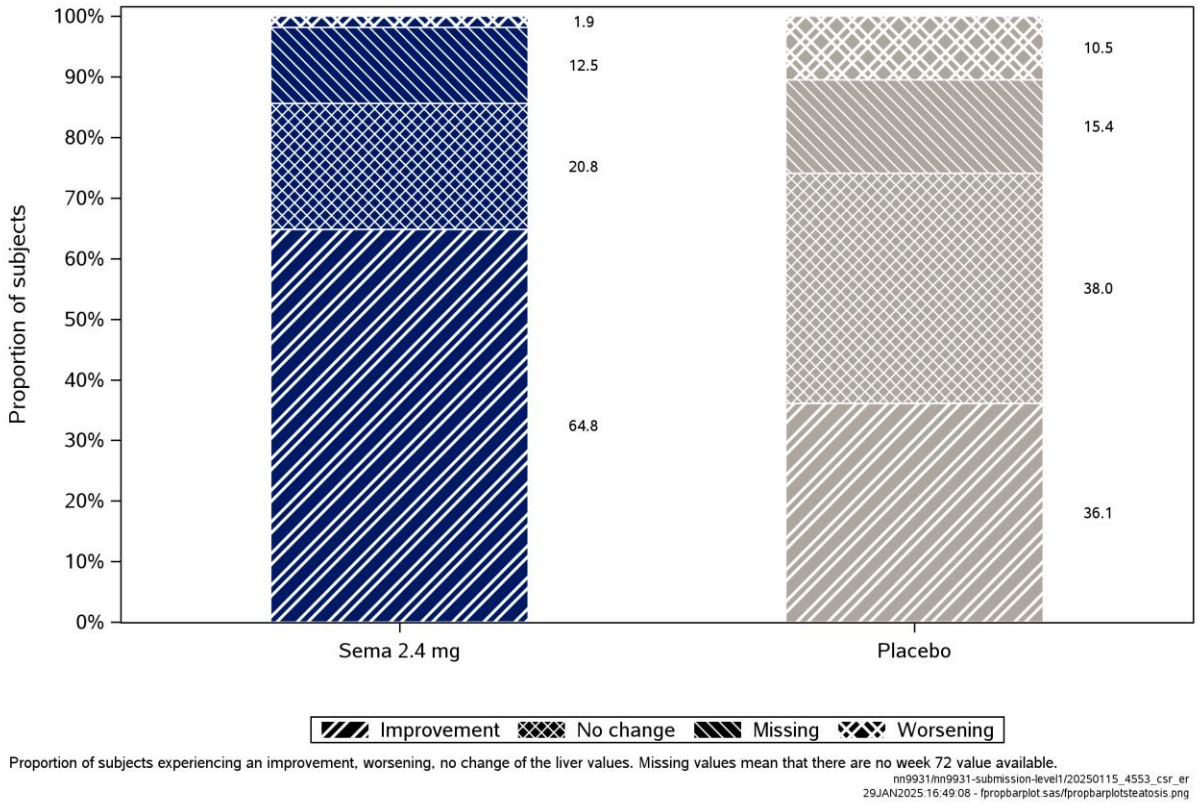
NASH の悪化は、NAS の肝細胞風船様変性（ballooning 変性）、小葉内炎症又は脂肪化のスコアの増加と定義する [34]。

4553 試験の 72 週時点で、NASH の悪化が認められた被験者の割合の推定値は、プラセボ群（31.1%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（13.7%）で低かった。レスポンダーの割合の差の推定値は-17.53%（95%信頼区間：-24.35; -10.72）、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.30〕。

組織学的所見に基づく脂肪化の改善

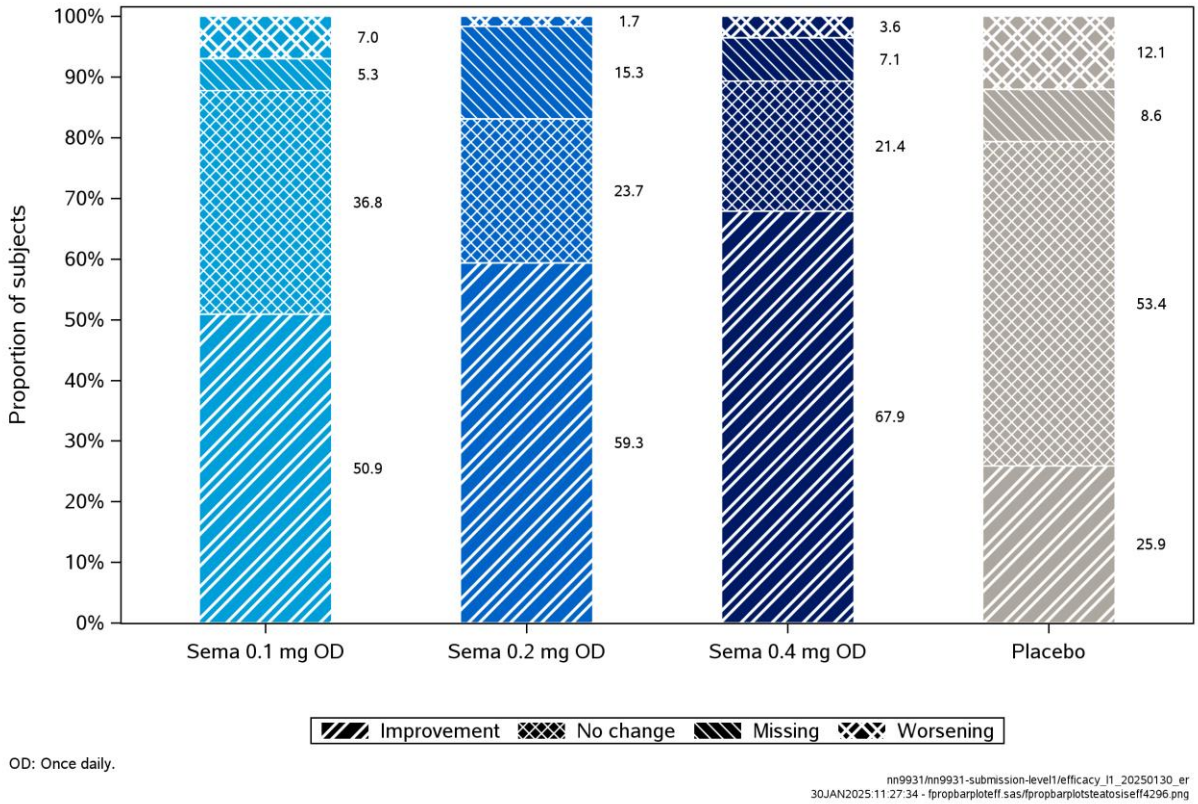
4553 試験の 72 週時点で、脂肪化の改善を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（42.3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（70.0%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 27.70%（95%信頼区間：20.09; 35.31、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.36〕。脂肪化の改善を達成した被験者の割合（実測値）を図 2.7.3.3-7 に示す。

図 2.7.3.3-7　　脂肪化のベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4296 試験の 72 週時点では、脂肪化の改善を達成した F2～F3 の被験者の割合（実測値）は、プラセボ群（25.9%）と比較してセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（67.9%）で数値的に高かった（図 2.7.3.3-8）。

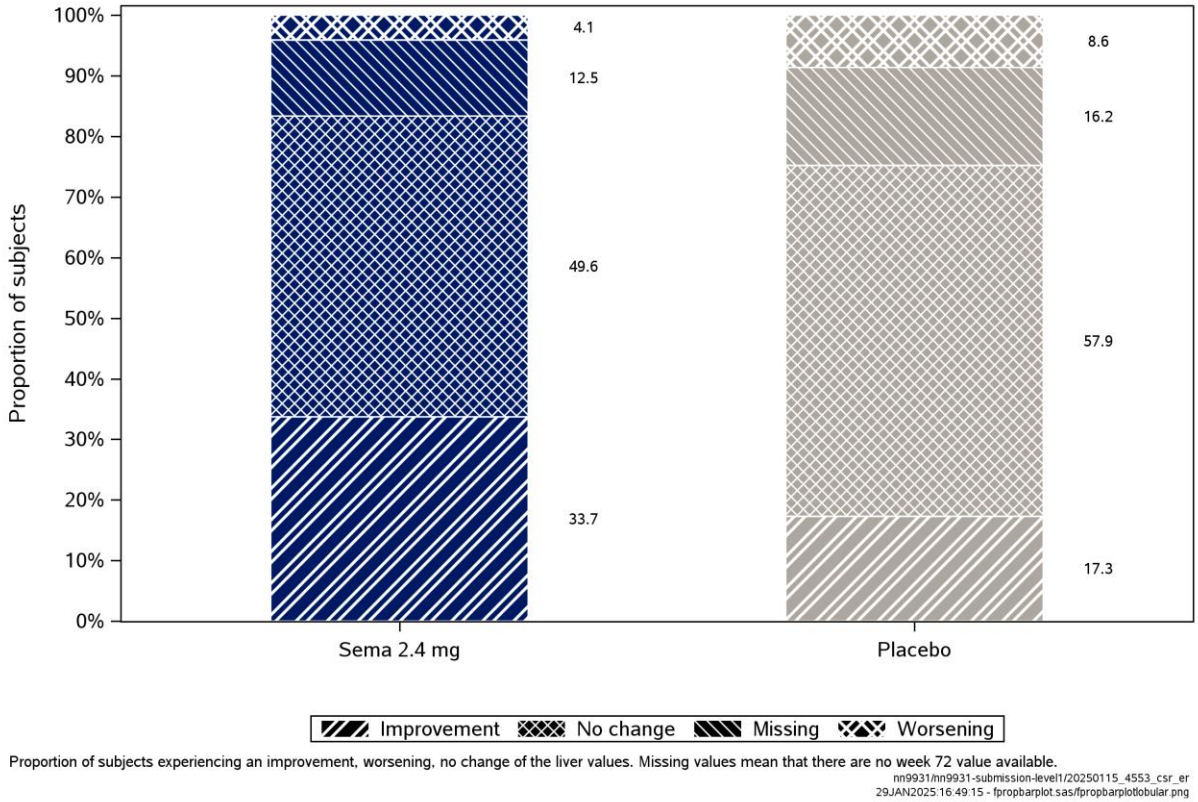
図 2.7.3.3-8　　脂肪化のベースラインからの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



組織学的所見に基づく小葉内炎症の改善

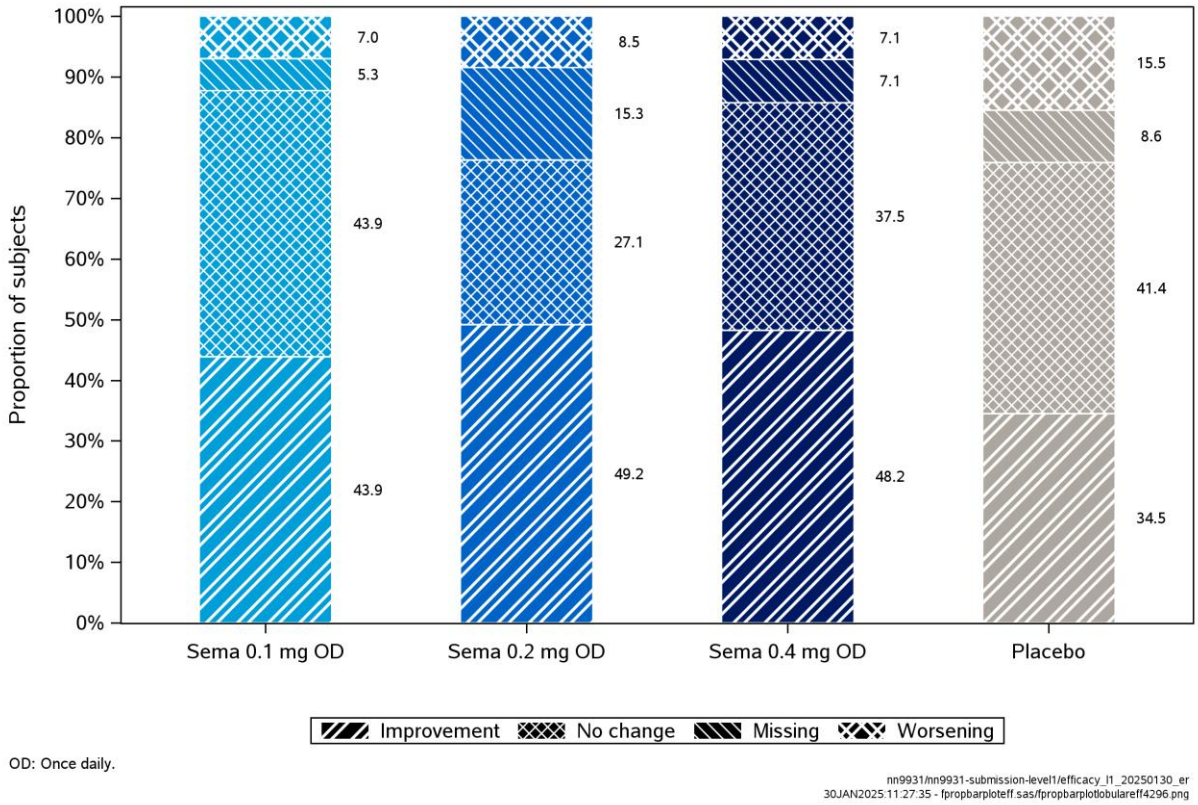
4553 試験の 72 週時点で、小葉内炎症の改善を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（20.6%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（36.0%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 15.67%（95%信頼区間：8.99; 22.34、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.34〕。小葉内炎症の改善を達成した被験者の割合（実測値）を図 2.7.3.3-9 に示す。

図 2.7.3.3-9　　小葉内炎症のベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4296 試験の 72 週時点では、小葉内炎症の改善を達成した F2～F3 の被験者の割合（実測値）はプラセボ群（34.5%）と比較してセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与群（48.2%）で数値的に高かった（図 2.7.3.3-10）。

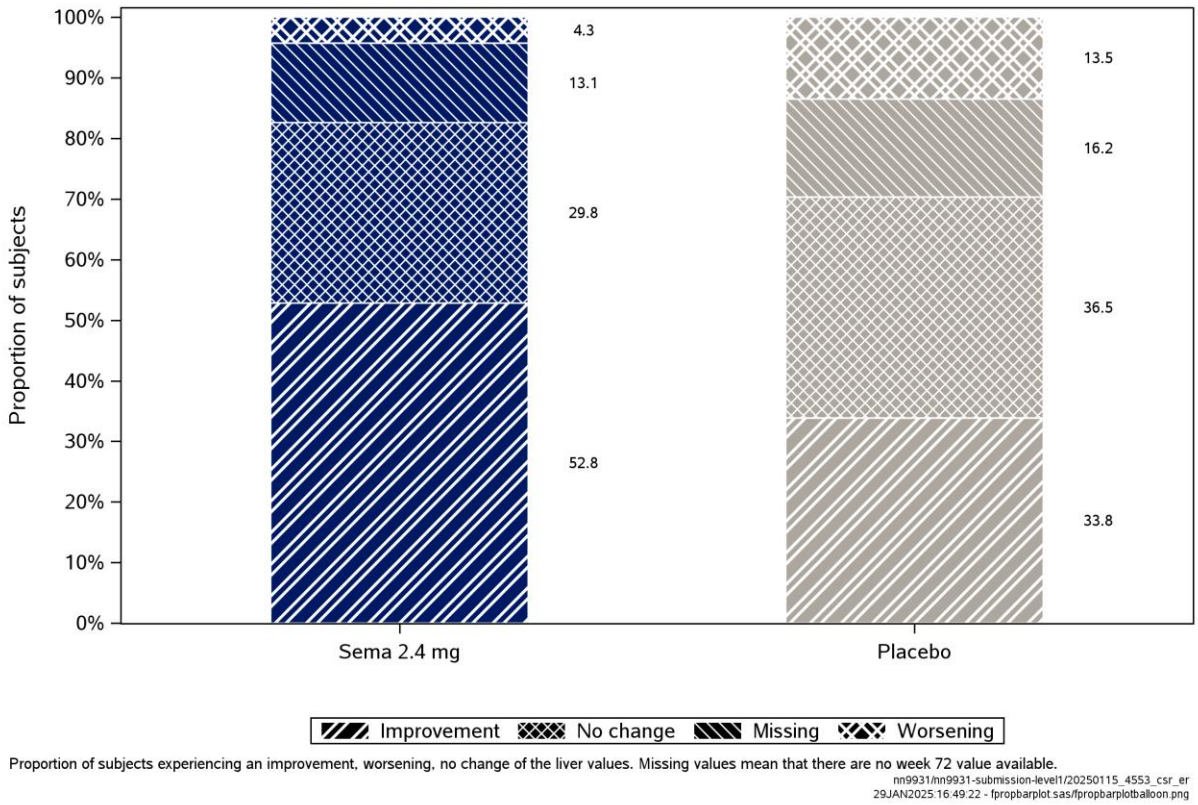
図 2.7.3.3-10　　小葉内炎症－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



組織学的所見に基づく肝細胞風船様変性（ballooning 変性）の改善

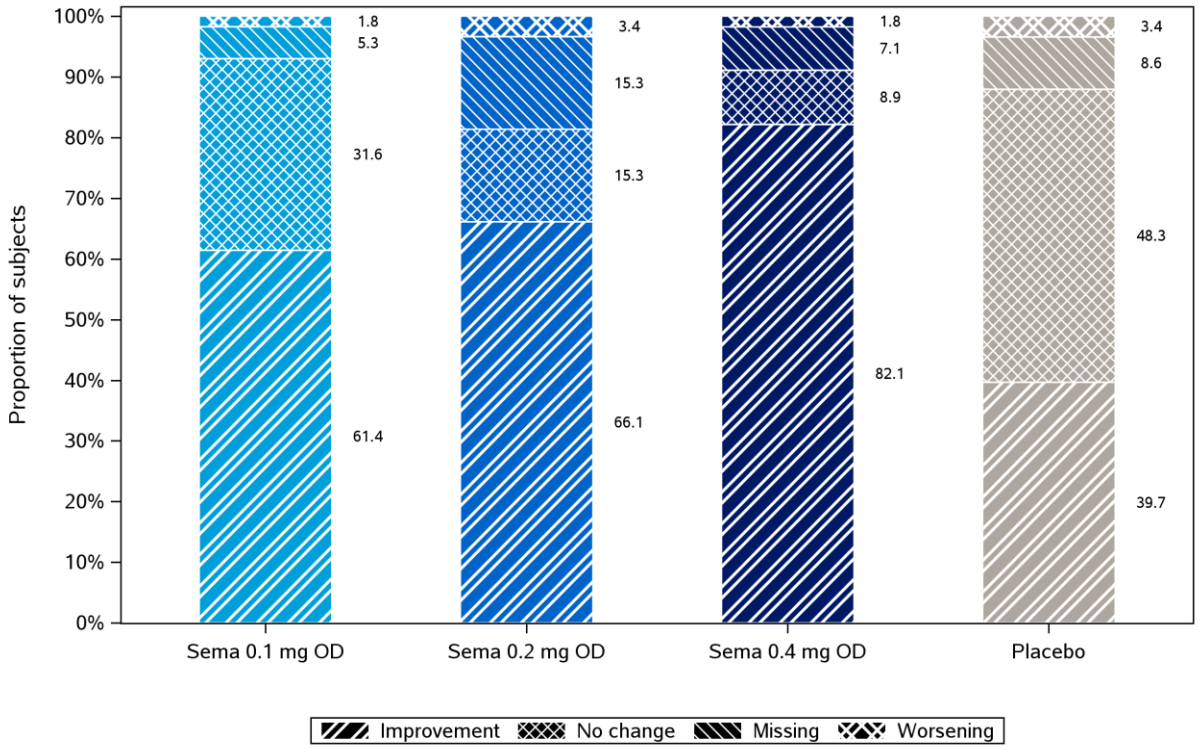
4553 試験の 72 週時点で、肝細胞風船様変性（ballooning 変性）の改善を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（40.1%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（58.3%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 18.40%（95%信頼区間：10.76; 26.03、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.32〕。肝細胞風船様変性（ballooning 変性）の改善を達成した被験者の割合（実測値）を図 2.7.3.3-11 に示す。

図 2.7.3.3-11　肝細胞風船様変性（ballooning 変性）のベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4296 試験の 72 週時点では、ベースラインから 72 週までに肝細胞風船様変性（ballooning 変性）の改善を達成した F2～F3 の被験者の割合（実測値）はプラセボ群（39.7%）と比較してセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（82.1%）で数値的に高かった（図 2.7.3.3-12）。

図 2.7.3.3-12　肝細胞風船様変性（ballooning 変性）のベースラインからの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



OD: Once daily.

nn9931/nn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:27:36 - fpropbarploteff.sas/fpropbarplotballooneff4296.png

2.7.3.3.3.1.2.2　肝線維化（NASH の重症度）

肝線維化の有無及び程度は NASH の重症度によって決まり、F0（肝線維化なし）から F4（肝硬変）に分類される [24]。4553 試験及び 4296 試験における肝線維化に関連する、事前に規定したエンドポイント及びデータを以下の項に示す。解析にはベースラインで F2 又は F3 の被験者を含め、72 週時点での肝線維化ステージは改善、悪化又は変化なしに分類した。

ベースラインで F2 の被験者における肝線維化の進展

4553 試験の 72 週時点で、肝線維化の進展が認められた F2 の被験者の割合の推定値は、プラセボ群（35.6%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（20.6%）で低かった。レスポンダーの割合の差の推定値は-15.13%（95%信頼区間：-28.06; -2.19、p=0.0219）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.44〕。72 週時点で肝線維化の改善が認められた F2 の被験者の割合は、プラセボ群（22.7%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（44.7%）で高かった。肝線維化の変化が認められなかった F2 の被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群（36.9%）とプラセボ群（42.4%）で同様であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.46〕。

肝線維化の変化

4553 試験における肝線維化ステージのベースラインから 72 週までの変化別の被験者の割合（実測値）を図 2.7.3.3-13 に要約する。72 週時点で肝線維化の改善が認められた被験者の割合は、[redacted]

[redacted]肝線維化の変化が認められなかった被験者の割合は、[redacted]（図 2.7.3.3-13）。

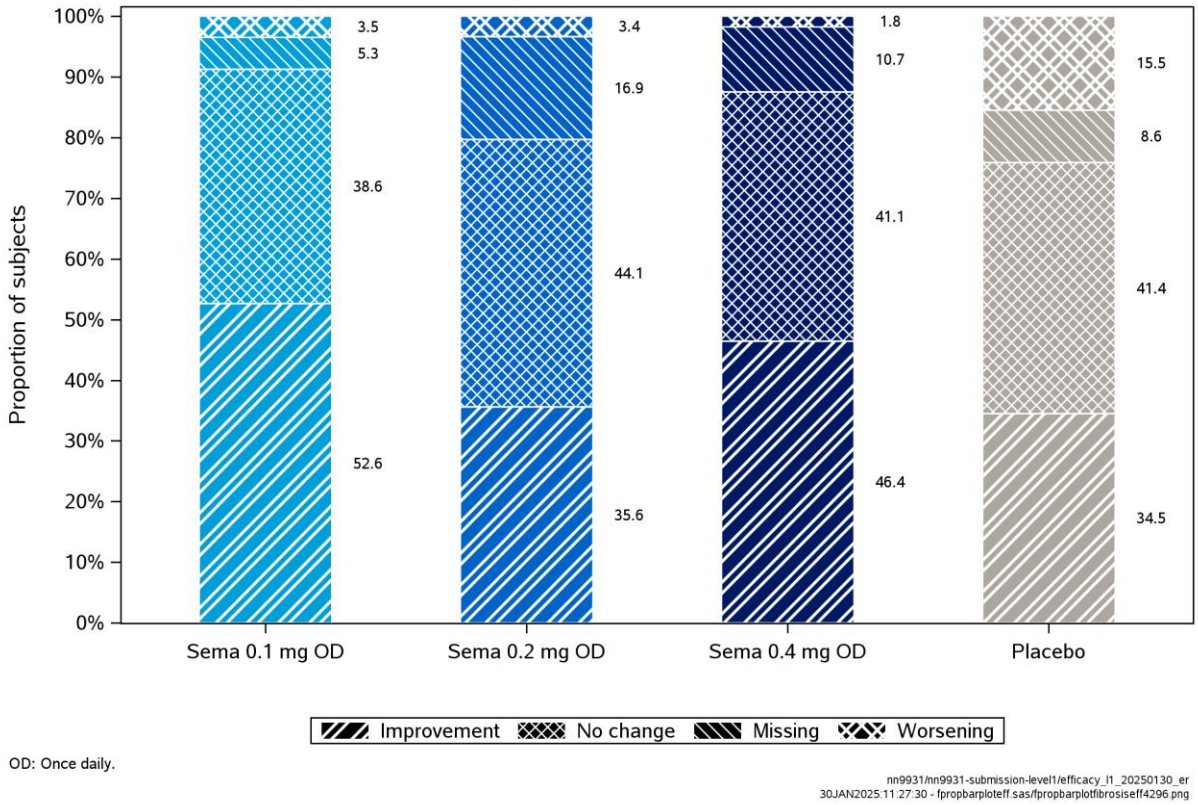
肝線維化の進展が認められた被験者の割合は、[redacted]レスポンダーの割合の差の推定値は[redacted]（95%信頼区間：[redacted]）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.42〕。

図 2.7.3.3-13　肝線維化ステージのベースライン時の生検の再判定からの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

[redacted]

4296 試験における、肝線維化ステージのベースラインから 72 週までの変化別の被験者の割合を図 2.7.3.3-14 に示す。肝線維化の改善を達成した F2～F3 の被験者の割合（実測値）は、プラセボ群（34.5%）と比較してセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（46.4%）で高かった。肝線維化の変化が認められなかった被験者の割合（実測値）はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（41.1%）とプラセボ群（41.4%）で同様であった。肝線維化ステージの進展が認められた被験者の割合（実測値）はプラセボ群（15.5%）と比較してセマグルチド 0.4 mg 群（1.8%）で低かった。

図 2.7.3.3-14　肝線維化ステージのベースラインからの変化別の被験者の割合－積み上げ棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）

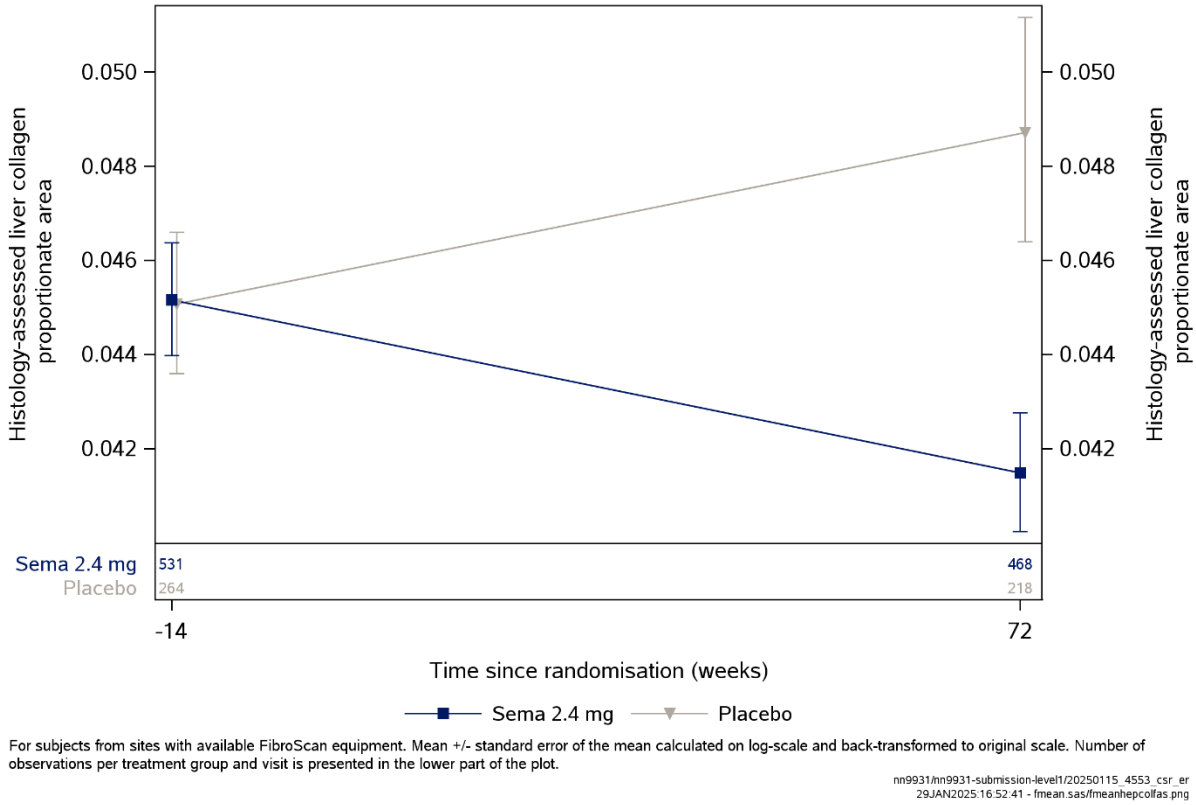


組織学的所見に基づく肝臓のコラーゲン線維化面積の変化率

人工知能（AI）を活用した形態計測（コラーゲン線維化面積）により、肝コラーゲン量を測定した。コラーゲン線維化面積は肝線維化を定量化した値であり、様々な原因による慢性肝疾患の重症度及び予後と相関すると報告されている[39, 40]。

肝臓のコラーゲン線維化面積は、ベースラインから 72 週までに、セマグルチド 2.4 mg 群で 6.76%減少し、プラセボ群で 7.46%増加した（図 2.7.3.3-15）。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値（%）は-13.23%（95%信頼区間：-21.53; -4.05、p=0.0057）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.29〕。

図 2.7.3.3-15　　週別の組織学的所見に基づく肝臓のコラーゲン線維化面積－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4553 試験及び 4296 試験のいずれにおいても、72 週時点で肝組織学的所見のパラメータ（脂肪肝炎の進行度、肝線維化ステージ、脂肪化、小葉内炎症及び肝細胞風船様変性）の改善がみ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投与群で高かった。4553 試験では、他の補足的セカンダリーエンドポイントにおいても、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg で肝組織学的所見の改善が認められた。

これらの結果は 4553 試験のプライマリーエンドポイント及び検証的エンドポイント（肝線維化の改善を伴う NASH の消失）の結果に関する結論を裏付けるものである。

2.7.3.3.3.2　　肝画像指標

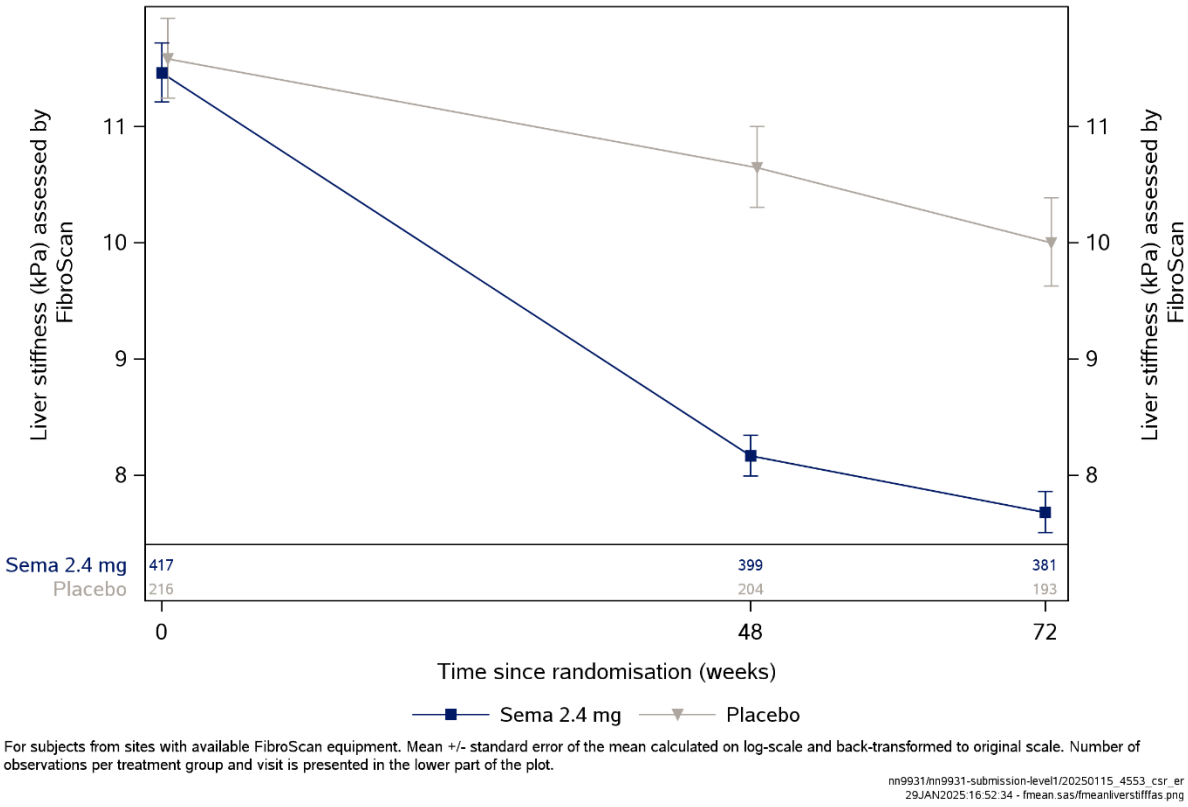
NN9931 臨床開発プログラムでは、肝生検に基づく評価の裏付けとして肝画像指標を評価した。4553 試験及び 4296 試験では、transient elastography（FibroScan）により肝硬度及び肝脂肪量を測定した。4381 試験では MRI により肝臓体積を測定した。

2.7.3.3.3.2.1　　FibroScan により測定した肝硬度

4553 試験の 72 週時点で、FibroScan により測定した肝硬度はベースラインからセマグルチド 2.4 mg 群で 31%低下し、プラセボ群で 13%低下した〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.63〕。セマグルチド 2.4 mg 群における肝硬度の低下量は、プラセボ群と比較して 20%大きかった〔群間比の推定

値：0.80（95%信頼区間：0.74; 0.86）、p<0.0001〕〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.63〕。FibroScan により測定した肝硬度の経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-16 に示す。

図 2.7.3.3-16　週別の FibroScan により測定した肝硬度ー幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

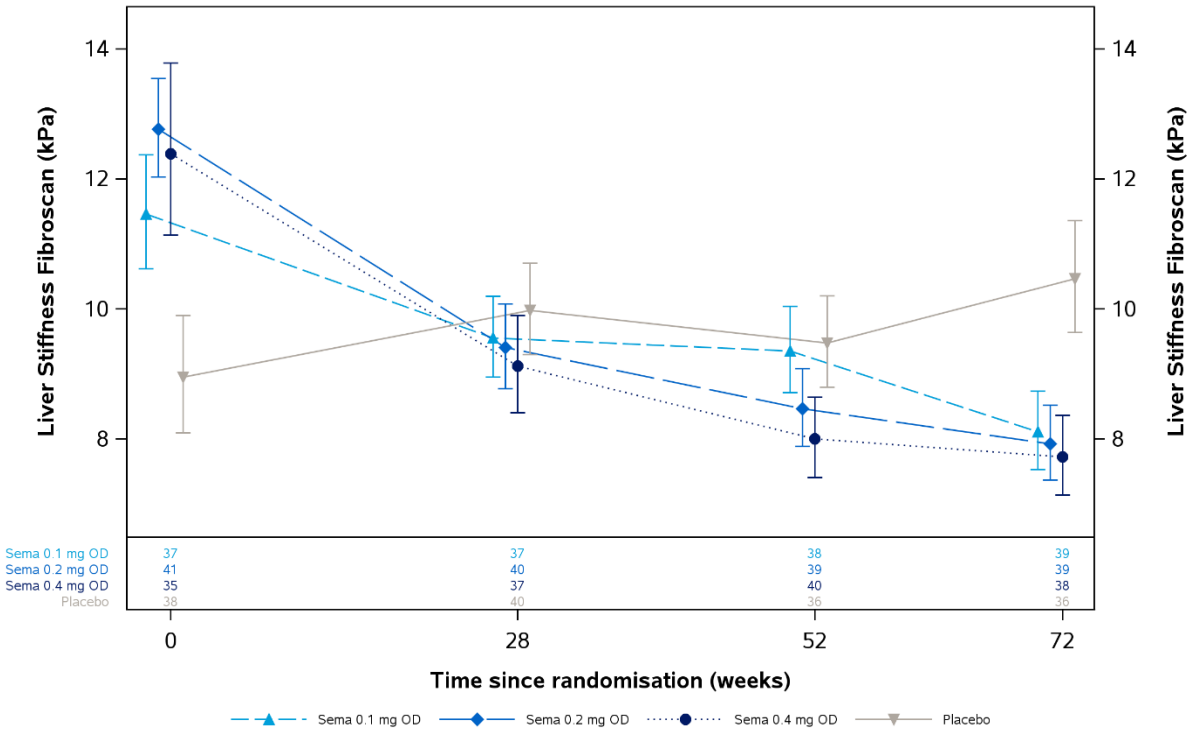


For subjects from sites with available FibroScan equipment. Mean +/- standard error of the mean calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:52:34 - fmean.sas/fmeanliverstifffas.png

4296 試験の 72 週時点で、F2～F3 の被験者において、FibroScan により測定した肝硬度は、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群でベースラインから 29%低下し、プラセボ群でベースラインから 1%低下した（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.26）。セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群における肝硬度の低下率はプラセボ群と比較して 29%〔群間比の推定値：0.71（95%信頼区間：0.57; 0.90）、p=0.0039〕大きかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.26）。FibroScan により測定した肝硬度の経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-17 に示す。

図 2.7.3.3-17　　週別の FibroScan により測定した肝硬度－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



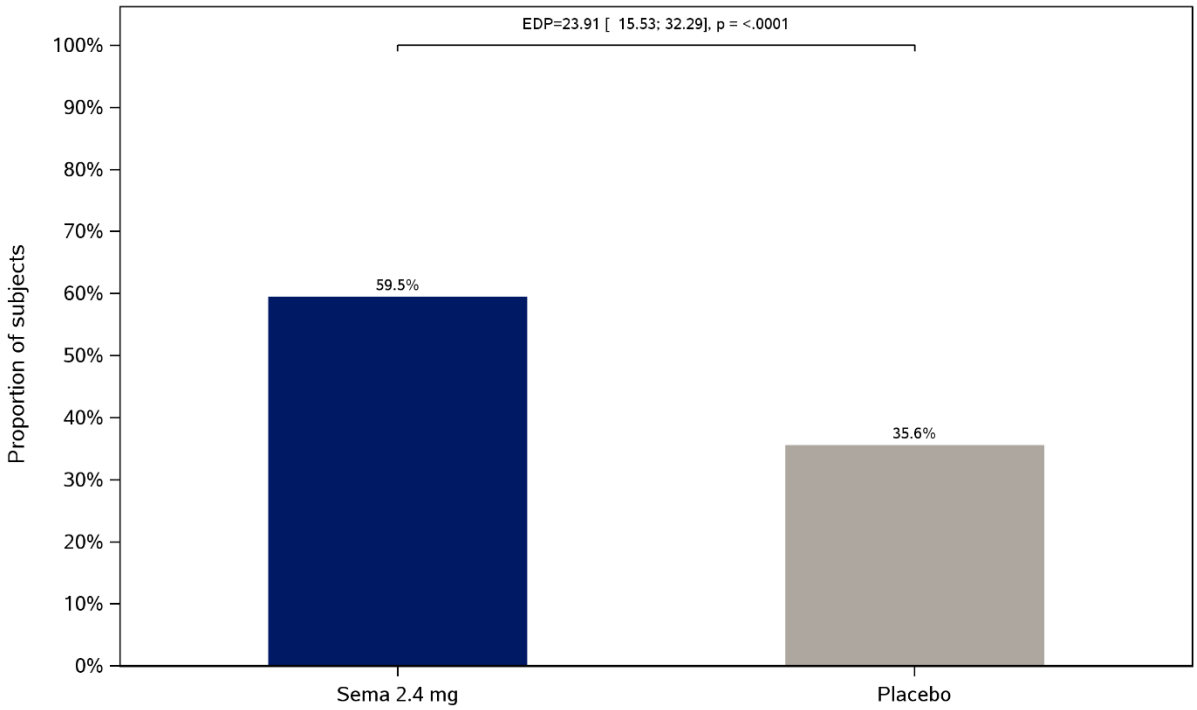
レスポンダー解析：4553 試験における肝硬度の 25%以上及び 30%以上の低下

レスポンダーを規定するための臨床的に意味のあるカットオフ値を検討するため追加の解析を実施した。

FibroScan により測定した肝硬度の 25%以上又は 30%以上の低下が臨床的に意味のあるものと考えられている [41]。

FibroScan により測定した肝硬度が 25%以上低下した被験者（レスポンダー）の割合の推定値は、プラセボ群（35.6%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（59.5%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 23.91%（95%信頼区間：15.53; 32.29、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.224 及び図 2.7.3.3-18〕。

図 2.7.3.3-18　FibroScan により測定した肝硬度の 25%以上の低下を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

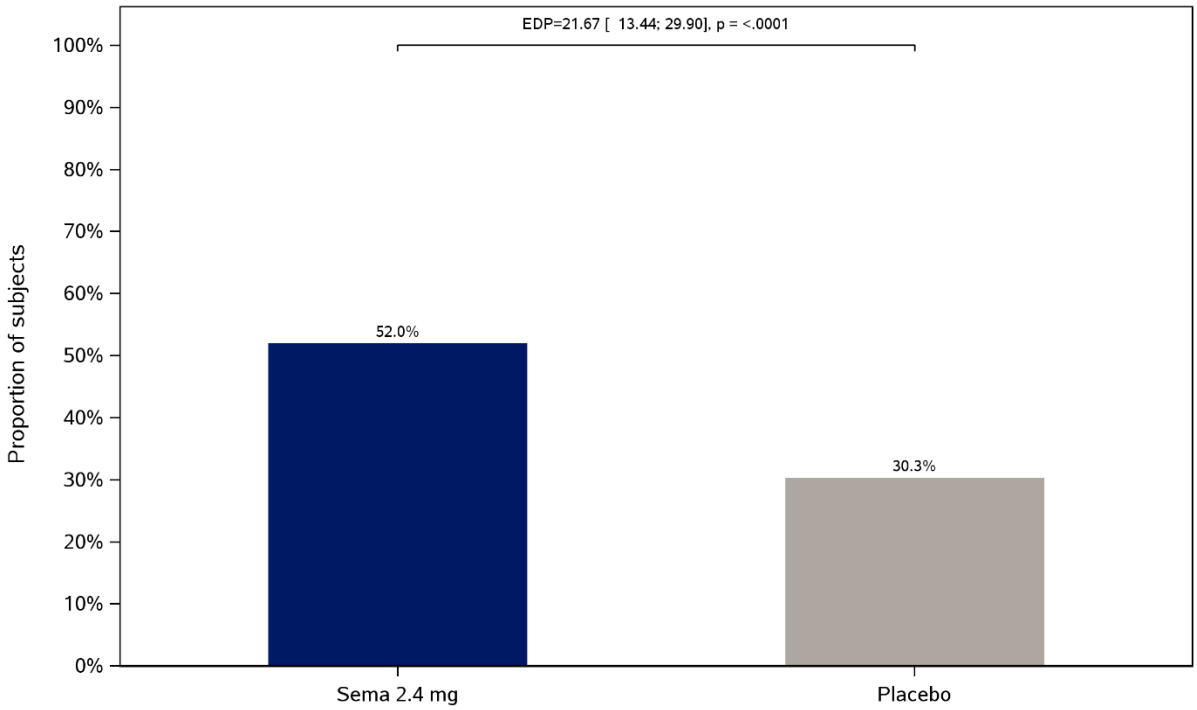


CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation. CMH test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis stage. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event, including death, before the week 72 visit will be handled as non-responders. For subjects from sites with available FibroScan equipment.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:49:17 - fproptarget.sas/fproptarget25stifffs.png

FibroScan により測定した肝硬度が 30%以上低下した被験者（レスポンダー）の割合の推定値は、プラセボ群（30.3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（52.0%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 21.67%（95%信頼区間：13.44; 29.90、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.227 及び図 2.7.3.3-19〕。

図 2.7.3.3-19　FibroScan により測定した肝硬度の 30%以上の低下を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



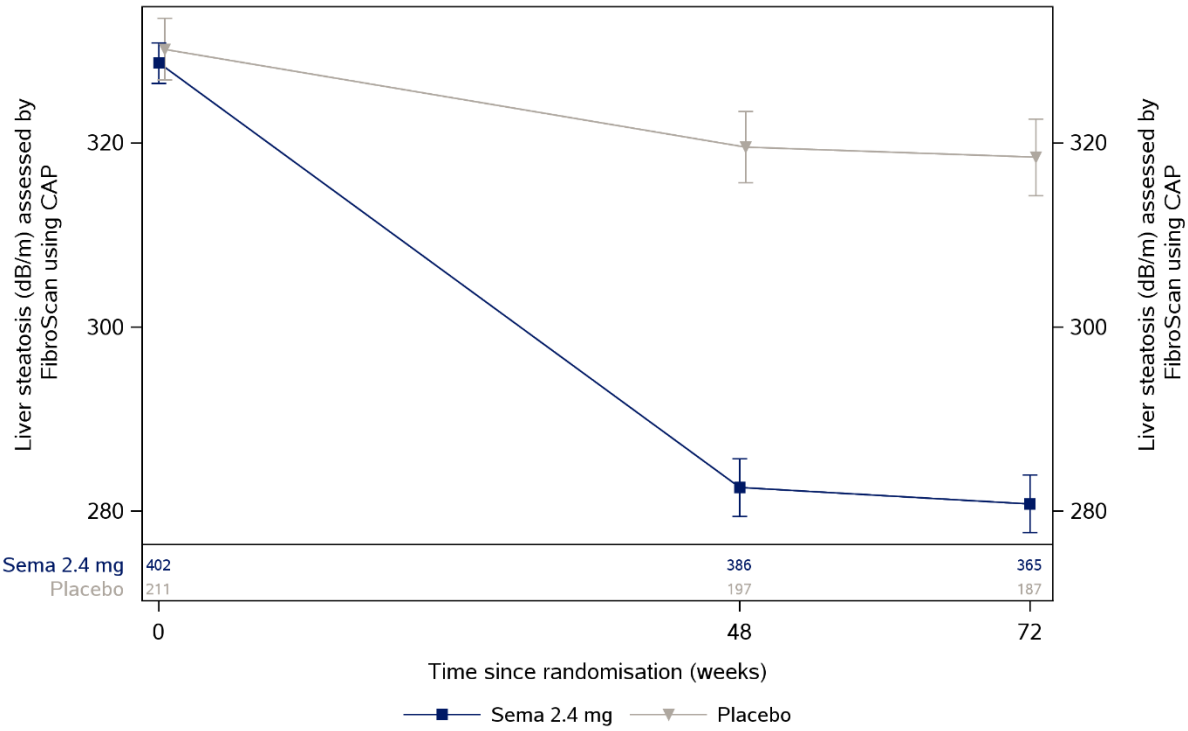
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation. CMH test stratified by baseline diabetes status and baseline fibrosis stage. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event, including death, before the week 72 visit will be handled as non-responders. For subjects from sites with available FibroScan equipment.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:49:22 - fproptarget.sas/fproptarget30stifffs.png

2.7.3.3.3.2.2　FibroScan により測定した肝脂肪量

4553 試験の 72 週時点で、FibroScan により測定した肝脂肪量はセマグルチド 2.4 mg 群で 43.40 dB/m 減少し、プラセボ群で 13.07 dB/m 減少した（図 2.7.3.3-20）。肝脂肪量の減少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〔群間差の推定値：-30.33（95%信頼区間：-39.33; -21.33）、p<0.0001〕〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.78〕。

図 2.7.3.3-20　週別の FibroScan により測定した肝脂肪量－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

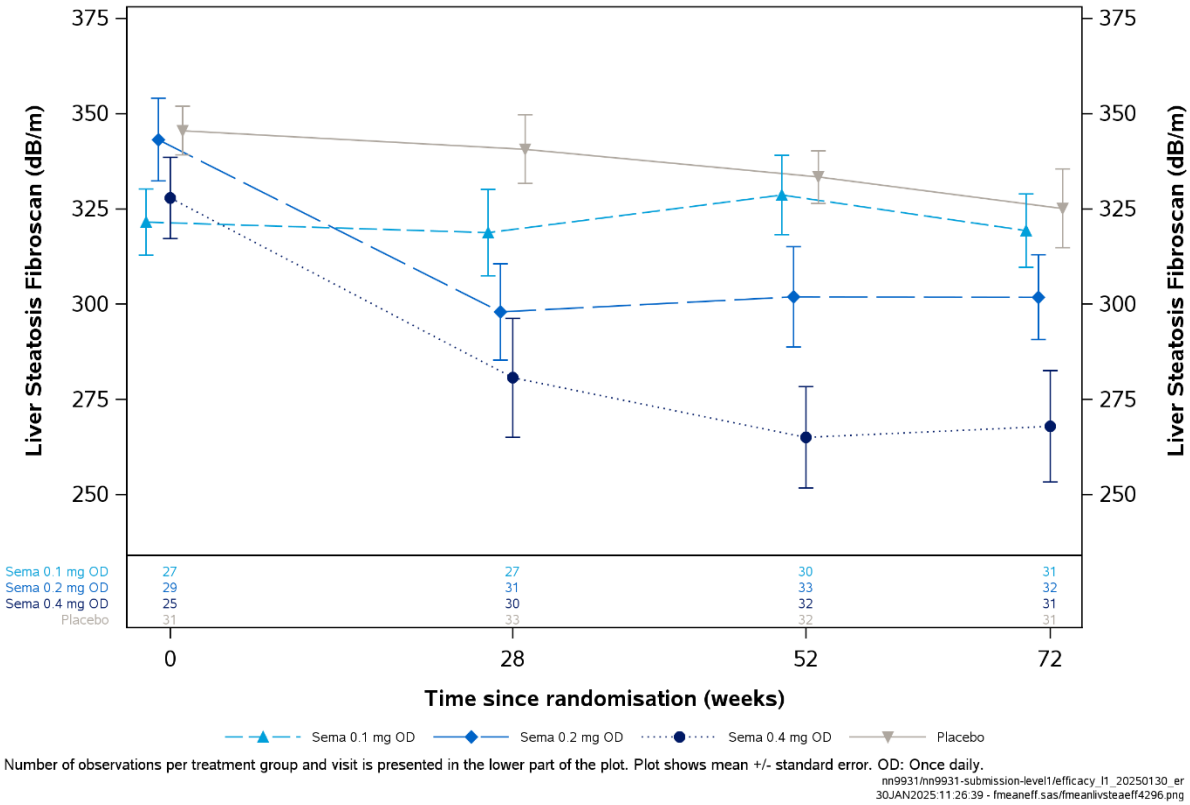


CAP: Controlled Attenuation Parameter. For subjects from sites with available FibroScan equipment. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot. Plot shows mean +/- standard error.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:52:47 - fmean.sas/fmeanliversteatosisfas.png

4296 試験の 72 週時点で、F2～F3 の被験者における、FibroScan により測定した肝脂肪量は、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群でベースラインから 49 dB/m 減少し、プラセボ群でベースラインから 13 dB/m 減少した（図 2.7.3.3-21）。肝脂肪量は、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）群でより減少した〔群間差の推定値：-35.9（95%信頼区間：-66.31; -5.58）、p= 0.0203〕〔付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.30〕。

図 2.7.3.3-21　　週別の FibroScan により測定した肝脂肪量－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



2.7.3.3.3.2.3　　MRI により測定した総肝臓体積

4381 試験では、MRI により総肝臓体積を測定した。本試験の詳細は Module 2.7.2.3.2.4 に示す。

4381 試験の 72 週時点で、MRI により測定した総肝臓体積はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で 21%減少し、プラセボ群で 4%減少した。総肝臓体積の減少量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で 18%〔群間比の推定値：0.82（95%信頼区間：0.77; 0.87）、p<0.0001〕大きかった（Module 2.7.2.3.2.4、図 2.7.2.3-12）。

以上のように、セマグルチドの投与により、FibroScan により測定した肝硬度及び肝脂肪量、ならびに MRI により測定した肝臓体積において、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められたことから、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セカンダリーエンドポイントに関する結果が裏付けられた。

2.7.3.3.3.3　　人工知能により評価した組織学的所見

肝生検の病理専門医による組織学的所見の中央評価に加え、4553 試験の被験者のサブグループ（N=739）において、AI による組織学的所見の評価を用いて肝組織学的所見の量的及び質的な変化を推定した〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.234〕。

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、肝細胞風船様変性（ballooning 変性）及び肝線維化〕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、連続的な指標により治療による変化の測定が可能であることから、有望なもの

とされている[42]。4553 試験では、PathAI 社の AIM-MASH+ツール[43]を用いて以下の探索的エンドポイントを評価した。

- 72 週時点の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失（プライマリーエンドポイント）
- NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善（プライマリーエンドポイント）
- 肝線維化の改善を伴う NASH の消失（検証的セカンダリーエンドポイント）
- 肝線維化のベースラインから 72 週までの変化（AI でのみ評価）

72 週時点の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失

72 週時点で、肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（10.9%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（31.6%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 20.59%（95%信頼区間：14.82; 26.36、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.230〕。

NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善

4553 試験の 72 週時点で、NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（12.8%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（24.0%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 10.95%（95%信頼区間：5.16; 16.74、p=0.0002）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.231〕。

肝線維化の改善を伴う NASH の消失

4553 試験の 72 週時点で、肝線維化の改善を伴う NASH の消失を達成した被験者の割合の推定値は、プラセボ群（4.3%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（14.0%）で高かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 9.63%（95%信頼区間：5.65; 13.60、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.232〕。

肝線維化のベースラインから 72 週までの変化

4553 試験の 72 週時点で、肝線維化のベースラインからの変化量の推定値は、セマグルチド 2.4 mg で[redacted]、プラセボ群で[redacted]であった。肝線維化の変化量は[redacted]〔群間差の推定値：[redacted]（95%信頼区間：[redacted]）、[redacted]〕。〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.234〕。

AI による肝生検の評価により、2.7.3.3.3.1 項に記載した肝組織学的所見に関する結果が支持され、プラセボと比較してセマグルチド 2.4 mg により大幅に肝線維化が改善し、NASH が消失した被験者の割合が高いことが示された。4296 試験についても同様の結果が得られた[42]。

2.7.3.3.3.4　血液学的検査

肝酵素

肝酵素値の上昇は、他の原因が否定された場合には肝臓の炎症又は肝障害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値を測定することが推奨される[30, 44]。さらに、肝酵素値の上昇は肝関連の死亡率の上昇と関連するとされている[30]。臨床試験では、ALT の低下は NASH

の消失と関連すると報告されている[45]。4553 試験及び 4296 試験で測定した肝酵素値は、ALT、AST 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）であった。

4553 試験では、いずれの投与群においても ALT、AST 及び GGT がベースラインから 72 週まで低下し、セマグルチド 2.4 mg 群で最も大きな低下が認められた（図 2.7.3.3-22）。群間比の推定値を表 2.7.3.3-9 に示す。ベースラインからの相対変化量については、4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Tables 8.2.84、8.2.86 及び 8.2.88〕に示す。

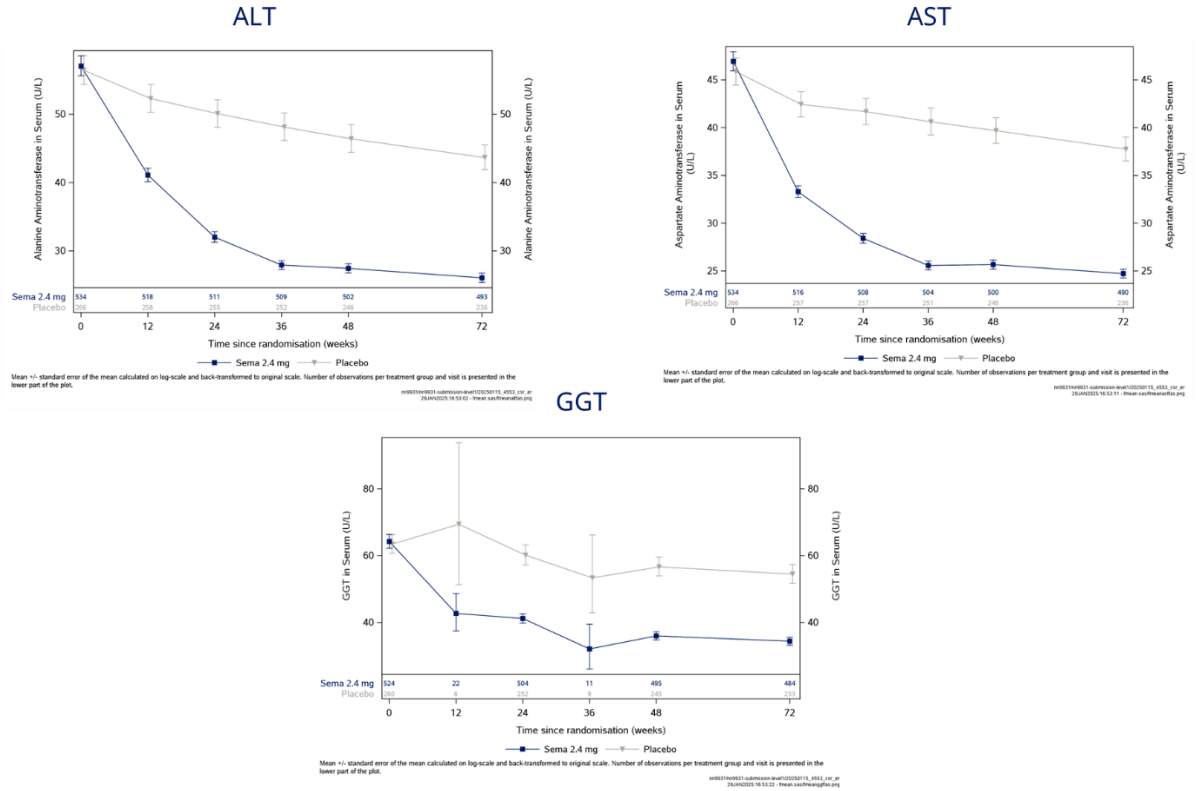
4553 試験では、肝酵素値（ALT、AST、GGT）はセマグルチド 2.4 mg 群で無作為割り付け（0 週）から 36 週前後まで低下し、この低下は 72 週まで維持された（図 2.7.3.3-22）。

表 2.7.3.3-9　ALT、AST 及び GGT（肝酵素）のベースラインに対する比－統計解析（共分散分析）－unconditional reference に基づく多重補完法：in-trial 観察期間（4553 試験及び 4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）

		Estimated ratio to baseline **Placebo/ Semaglutide[a]**	**Estimated treatment ratio**	**95% CI**	**Two-sided p-value**
ALT	Trial 4296	0.79 / 0.40	0.51	[0.41; 0.63]	<.0001
	Trial 4553	0.78 / 0.48	0.62	[0.57; 0.67]	<.0001
AST	Trial 4296	0.83 / 0.51	0.61	[0.52; 0.73]	<.0001
	Trial 4553	0.83 / 0.55	0.66	[0.62; 0.71]	<.0001
GGT	Trial 4296	0.90 / 0.45	0.50	[0.42; 0.61]	<.0001
	Trial 4553	0.88 / 0.57	0.64	[0.60; 0.70]	<.0001

[a]Trial 4296 (semaglutide 0.4 mg once daily), Trial 4553 (semaglutide 2.4 mg)

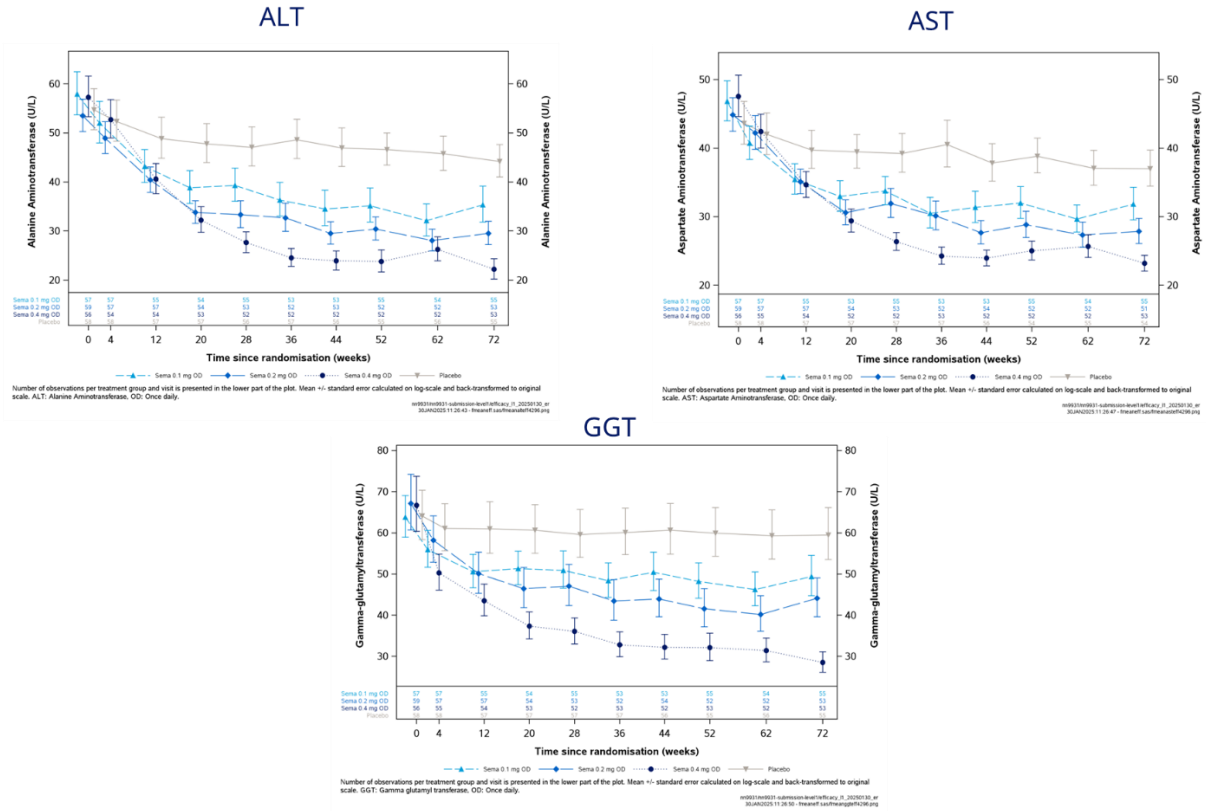
図 2.7.3.3-22　　週別の ALT、AST 及び GGT－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4296 試験では、ALT、AST 及び GGT は、いずれの投与群においてもベースラインから 72 週まで低下し、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で最も大きな改善が認められた（図 2.7.3.3-23）。群間比の推定値を表 2.7.3.3-9 に示す。ベースラインからの相対変化量については、付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.35、Table 6.2.37 及び Table 6.2.39 に示す。

4296 試験では、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）により肝酵素値（ALT、AST、GGT）は無作為割り付け（0 週）から 36 週前後まで低下し、この低下は 72 週まで維持された（図 2.7.3.3-23）。

図 2.7.3.3-23　　週別の ALT、AST 及び GGT－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



上述した肝酵素値（補足的セカンダリーエンドポイント）のほか、肝機能のモニタリングにおいて重要な他の血液パラメータ〔アルブミン、国際標準比（INR）、アルカリホスファターゼ〕も測定した。

アルブミン

アルブミンは肝臓で合成されるタンパク質であり、その濃度をモニタリングすることは肝機能の評価に役立つ。肝臓はアルブミンを合成する主要な臓器であるため、アルブミン濃度の変化によって肝臓がどの程度良好に機能しているかがわかる。血中アルブミン濃度が低い場合には肝硬変や肝炎などの肝障害又は肝疾患が示唆される。したがって、アルブミン濃度は肝臓の健康と機能の有用な指標となる [46]。

4553 試験では、アルブミン値はセマグルチド 2.4 mg 群でベースラインから 72 週までやや上昇したが、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.94〕。

4296 試験では、F2～F3 の被験者では、アルブミン値はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群においてベースラインから 72 週まで一定であり、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.42）。

INR

INR は血液の凝固能を示す検査値である。肝機能の観点では、肝臓はプロトロンビンをはじめとするいくつかの凝固因子を産生する。肝臓が障害された場合、あるいは正常に機能していない場合、産生する凝固因子が少なくなり、凝固時間が延長し、INR が高値となる。INR は、肝臓がこれらの必須の凝固因子をどの程度良好に産生できるかを評価するために用いられ、肝機能や肝疾患の有無について有用な情報が得られる [47]。

4553 試験では、INR はセマグルチド 2.4 mg 群でベースラインから 72 週までやや低下したが、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった〔群間比の推定値：0.98（95%信頼区間：0.97; 1.00）、p=0.0361〕〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.98 及び Table 8.2.97〕。

4296 試験では、F2～F3 の被験者では、INR はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群においてベースラインから 72 週までやや低下したが、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった〔群間比の推定値：0.98（95%信頼区間：0.94; 1.02）、p=0.3493〕〔付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.43 及び Table 6.2.44〕。

アルカリホスファターゼ

アルカリホスファターゼは主に肝臓及び骨で産生されるアイソザイムであるが、上昇した場合、そのほとんどが肝臓で産生されたものである [48]。

4553 試験では、アルカリホスファターゼ値はセマグルチド 2.4 mg 群でベースラインから 72 週までやや低下したが、セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.99〕。

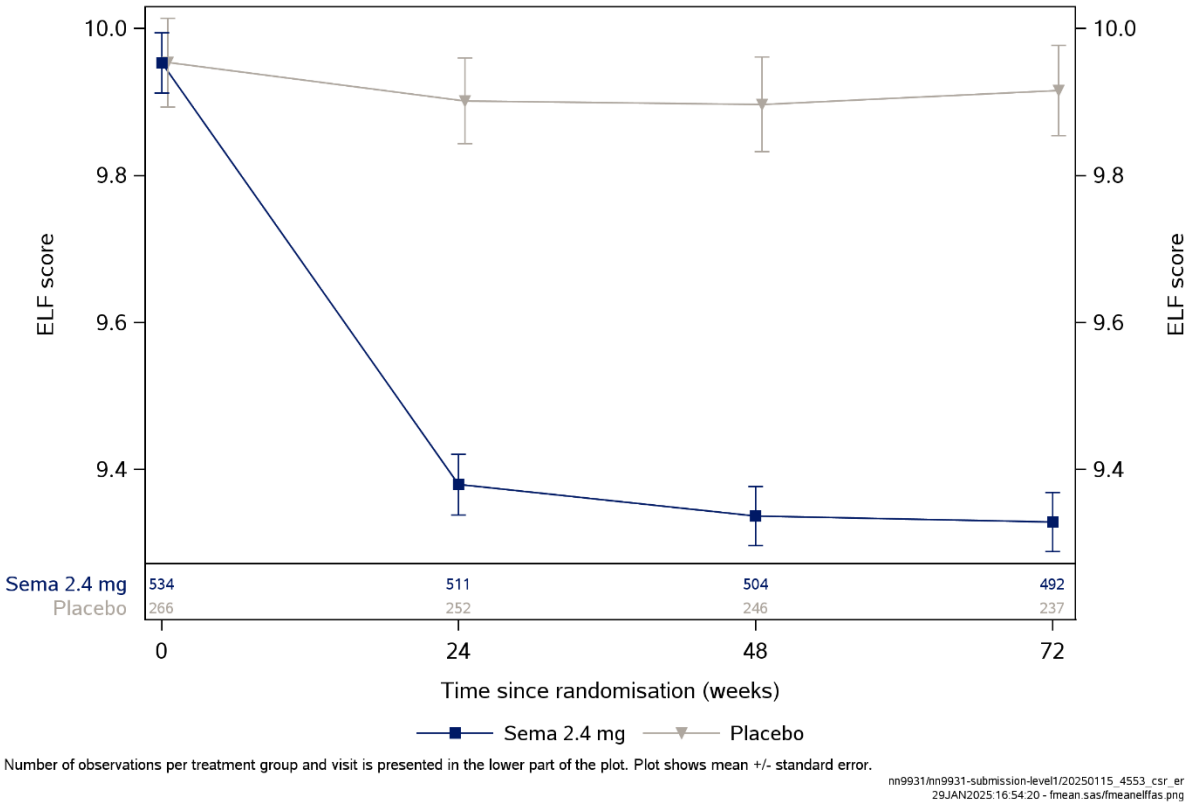
2.7.3.3.3.5　NASH に関連するバイオマーカー

肝線維化マーカー

肝線維化マーカー（ELF）は、肝線維化の直接的なマーカーであるヒアルロン酸、III 型プロコラーゲン N 末端ペプチド及び組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 を測定する非侵襲的な血液検査値である。ELF は、他の臨床検査値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ることができる [49]。最近の研究により、ELF スコアが 9.8 以上の場合、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 [50] [51]。

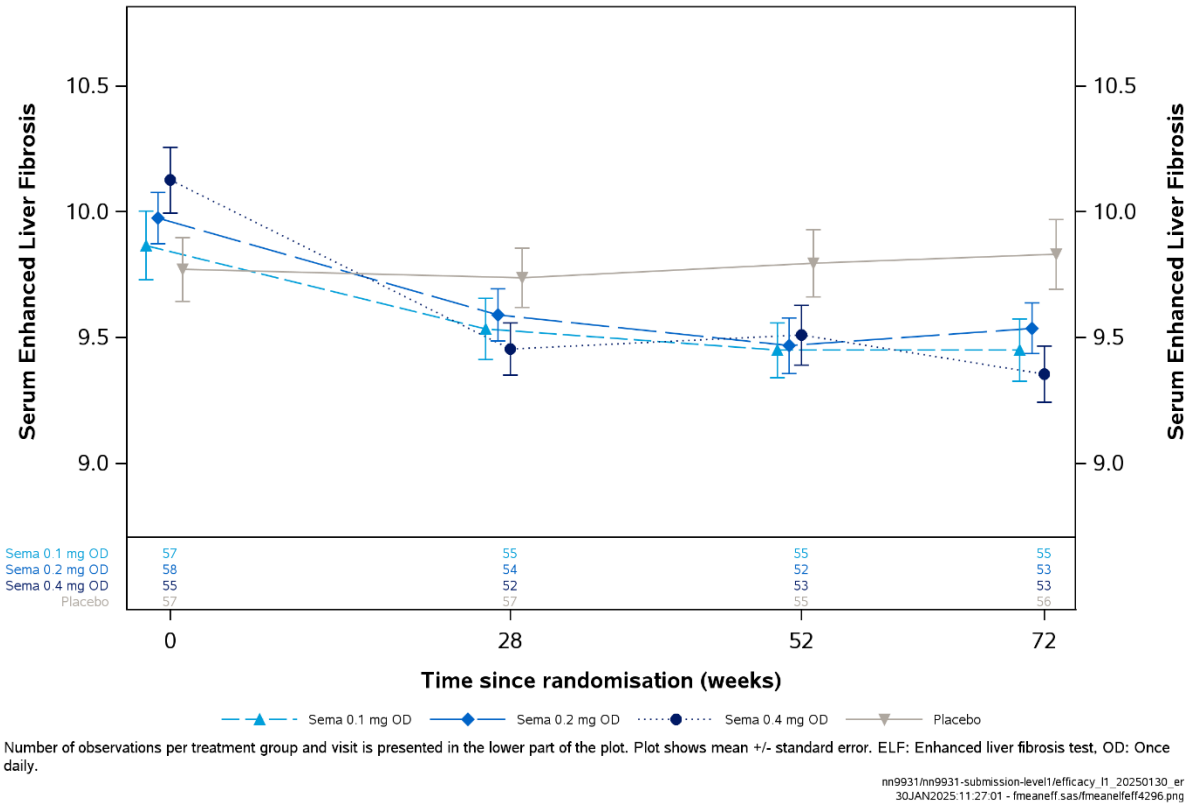
4553 試験の 72 週時点で、ELF スコアの推定値はセマグルチド 2.4 mg 群で 0.57 ポイント低下（改善）し、プラセボ群では 0.01 ポイント増加した〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.106〕。セマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値は-0.57 ポイント（95%信頼区間：-0.68; -0.47、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.106〕。ELF スコアの経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-24 に示す。

図 2.7.3.3-24　　週別の ELF－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4296 試験の 72 週時点で、F2～F3 の被験者では、ELF スコアの推定値はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で 0.63 ポイント低下（改善）し、プラセボ群では 0.01 ポイント増加した（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.47）。セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群とプラセボ群の差の推定値は-0.64 ポイント（95%信頼区間：-0.91; -0.36、p<0.0001）であった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.47）。ELF スコアの経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-25 に示す。

図 2.7.3.3-25　　週別の ELF－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot. Plot shows mean +/- standard error. ELF: Enhanced liver fibrosis test, OD: Once daily.

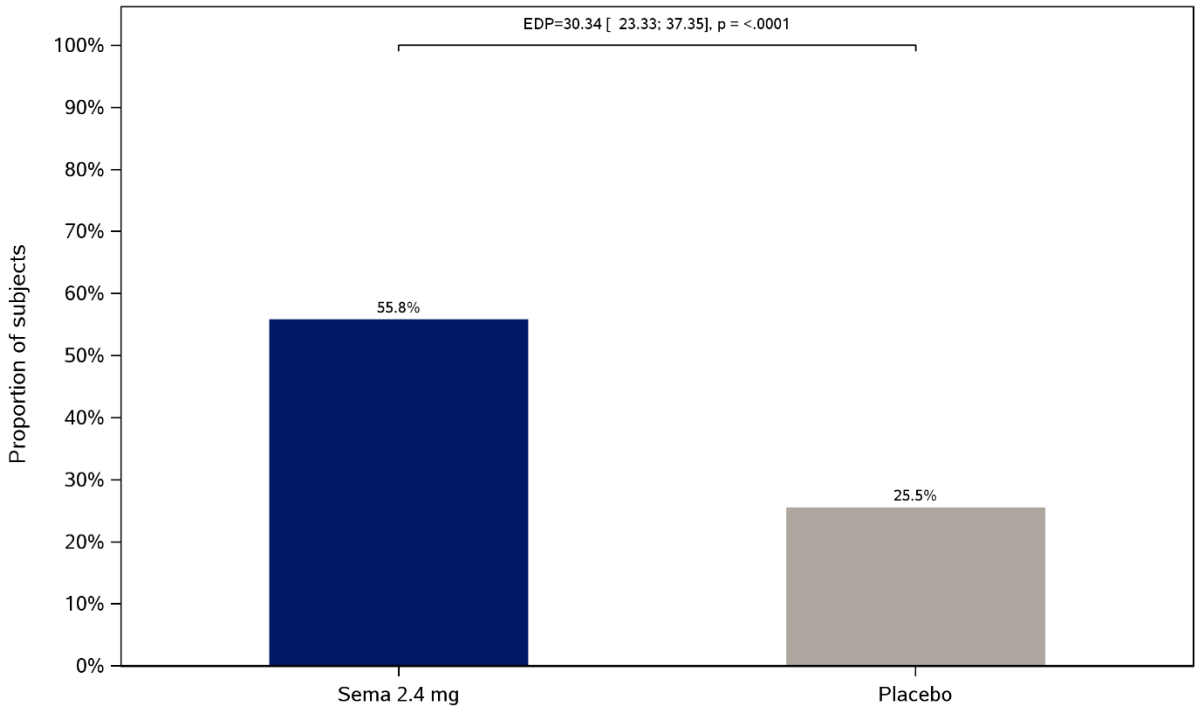
nn9931/nn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:27:01 - fmeaneff.sas/fmeanelfeff4296.png

レスポンダー解析：4553 試験における ELF の 0.5 以上の低下

レスポンダーの臨床的に意味のあるカットオフ値を検討するため追加の解析を実施した。ガイドライン及び公表文献によると、ELF スコアの 0.5 の改善（低下）が臨床的に意味のあるものと考えられている [52] [53]。

ELF スコアが 0.5 以上低下した被験者（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%）で多かった。レスポンダーの割合の差の推定値は 30.34%（95%信頼区間：23.33; 37.35、p<0.0001）であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.221 及び 図 2.7.3.3-26〕。

図 2.7.3.3-26　　ELF の 0.5 以上の低下を達成した被験者の割合の絶対差－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, EDP: Estimated difference in responder proportions, ELF: Enhanced liver fibrosis test, FAS: Full analysis set for interim, MI: Multiple imputation. 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.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:49:11 - fproptarget.sas/fproptargetelf.png

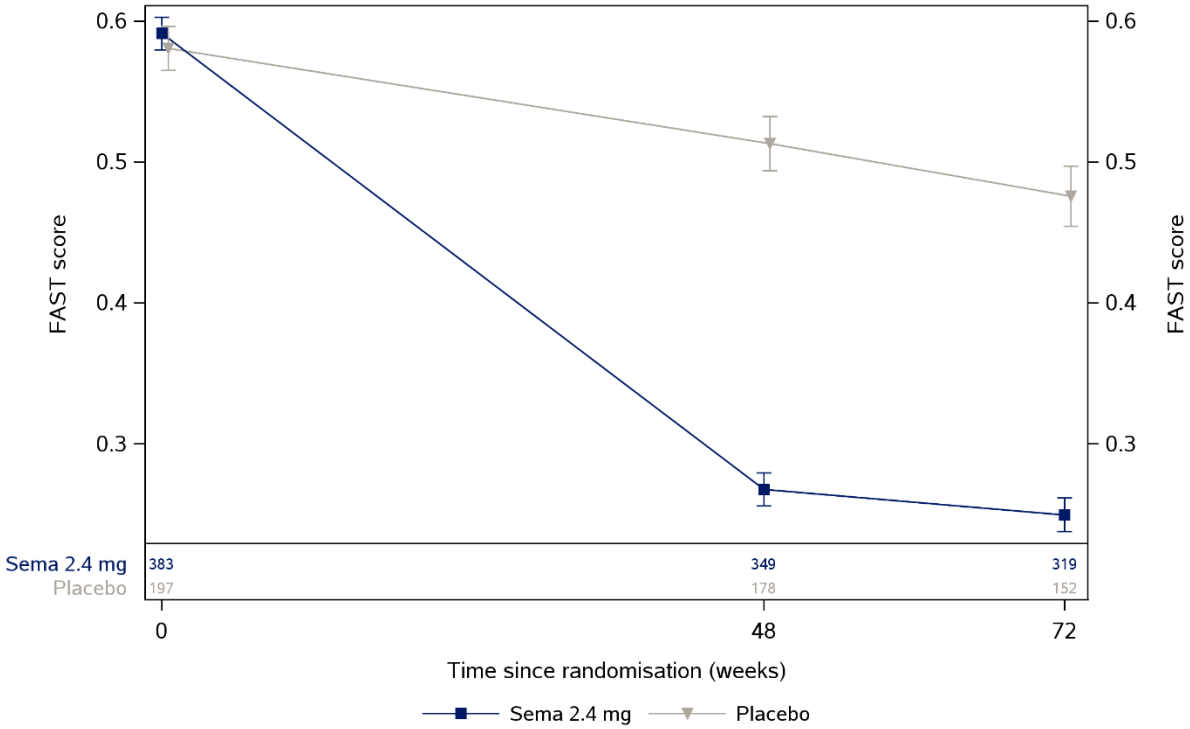
FibroScan-アミノトランスフェラーゼ（FAST）スコア

FAST スコアは、vibration-controlled transient elastography により測定した肝硬度及び FibroScan により測定した controlled attenuation parameter（CAP）と、肝酵素である AST 値を組み合わせて算出する [54]。

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。FAST スコアにより、NASH のリスクのある患者を特定できることが確認されており、治療効果を非侵襲的に評価できる可能性がある [55]。

4553 試験の 72 週時点で、FAST スコアの推定値はセマグルチド 2.4 mg 群で 0.28 低下し、プラセボ群で 0.10 低下した〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.116〕。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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.116〕。FAST スコアの経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-27 に示す。

図 2.7.3.3-27　　週別の FAST－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



FAST: FibroScan-AST. For subjects from sites with available FibroScan equipment. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot. Plot shows mean +/- standard error.

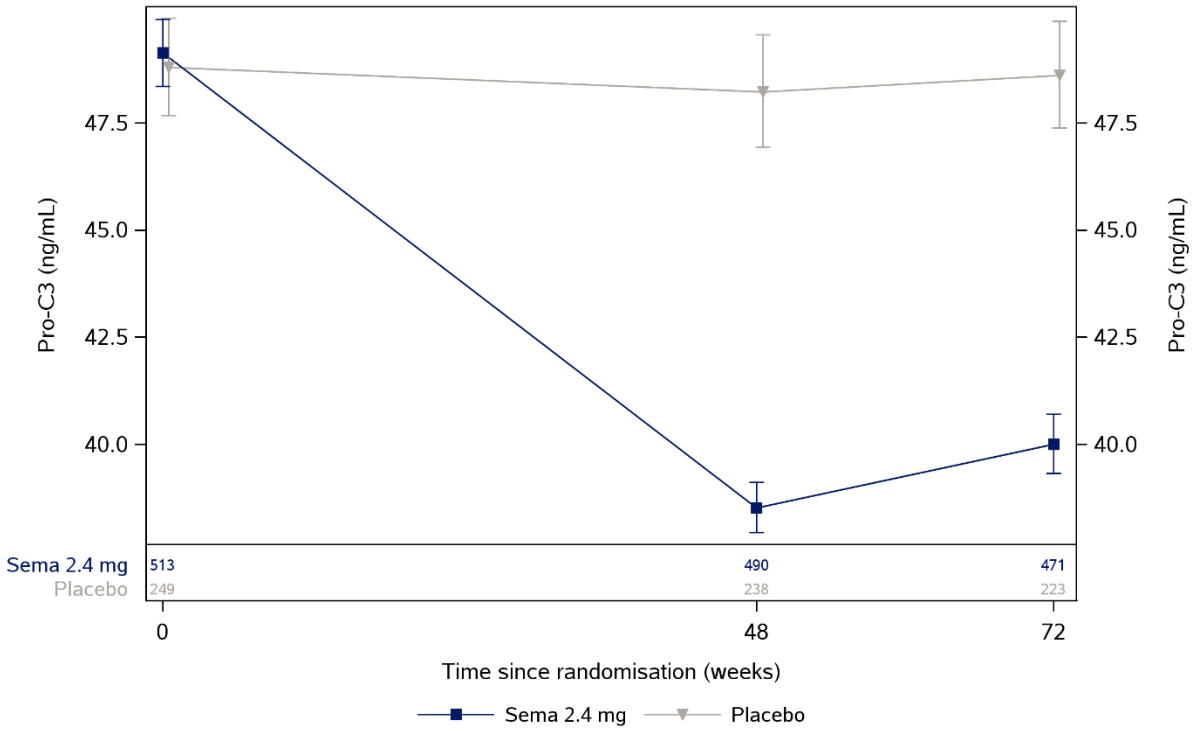
nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:54:58 - fmean.sas/fmeanfastfas.png

III 型コラーゲン形成マーカー（PRO-C3）

PRO-C3 は NASH 及び肝線維化と関連する血清バイオマーカーである [56]。PRO-C3 は、新たな線維組織の形成を反映すると予想される III 型コラーゲンの合成を検出する [57]。

4553 試験の 72 週時点で、PRO-C3（推定値）はセマグルチド 2.4 mg 群で 16.22%低下し、プラセボ群で 0.98%上昇した〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.119〕。PRO-C3 の相対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 17.03%（95%信頼区間：-21.67; -12.12、p<0.0001）大きかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.119〕。PRO-C3 の経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-28 に示す。

図 2.7.3.3-28　　週別の PRO-C3－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



Pro-C3: Pro-peptide of type III collagen. Mean +/- standard error of the mean calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:54:32 - fmean.sas/fmeanproc3fas.png

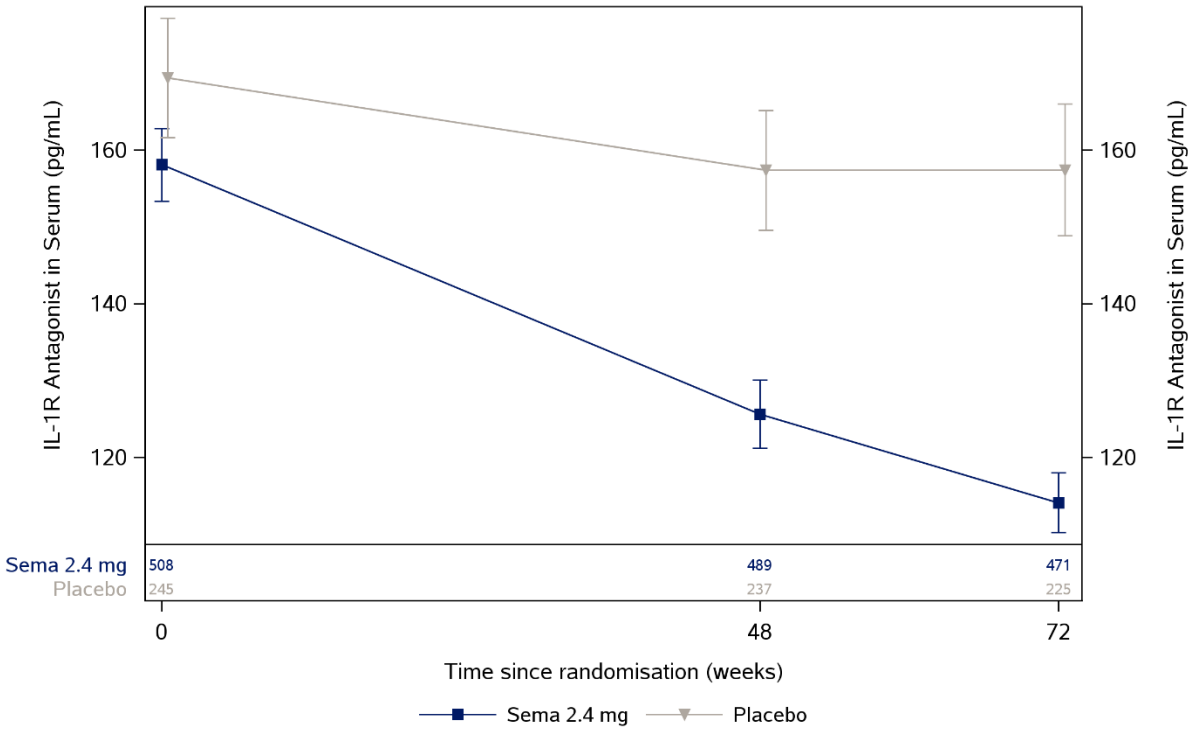
2.7.3.3.3.5.1　　探索的バイオマーカー

インターロイキン-1 受容体拮抗物質（IL-1RA）及び腫瘍壊死因子 α（TNF-α）

IL-1RA 及び TNF-α は NASH と関連することが示されている炎症性バイオマーカーである [58, 59]。

4553 試験の 72 週時点で、IL-1RA（推定値）はセマグルチド 2.4 mg 群で 29.37%低下し、プラセボ群で 7.60%低下した。IL-1RA の相対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 23.56%（95%信頼区間：-30.57; -15.85、p<0.0001）大きかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.121〕。IL-1RA の経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-29 に示す。

図 2.7.3.3-29　　週別の IL-1RA－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

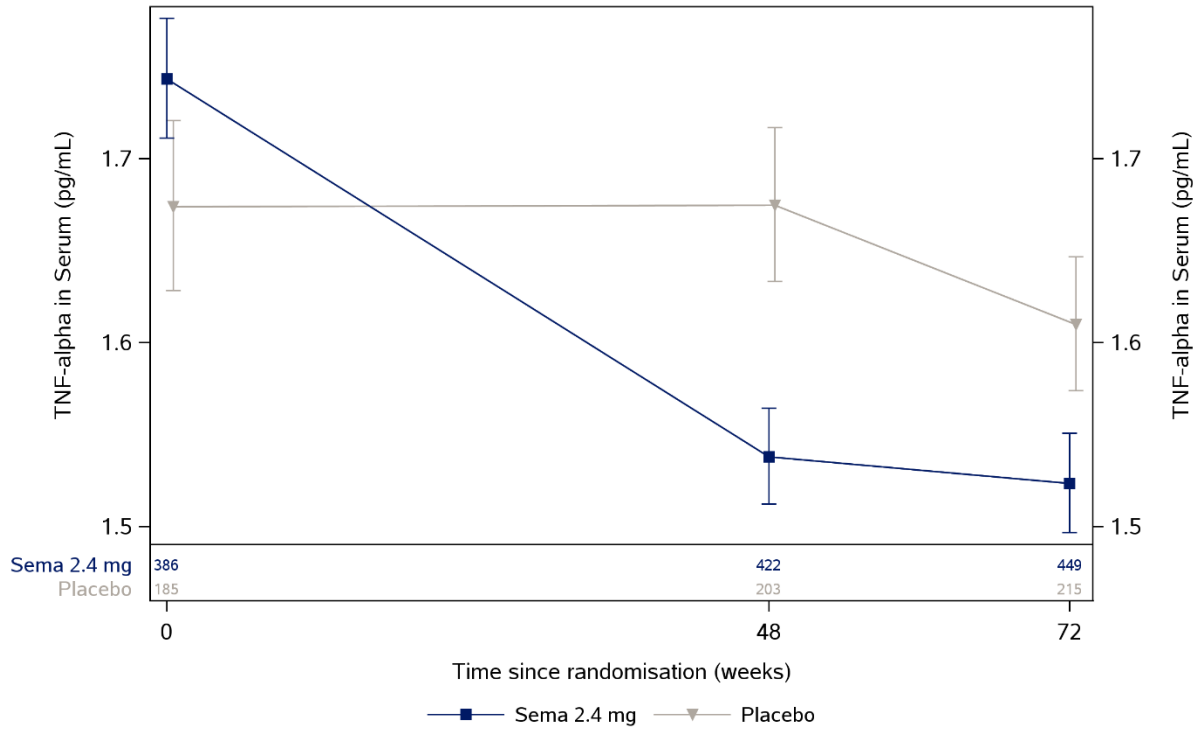


IL-1R antagonist: Interleukin-1 receptor agonist protein. Mean +/- standard error of the mean calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:54:42 - fmean.sas/fmeanil1rfas.png

4553 試験の 72 週時点で、TNF-α（推定値）はセマグルチド 2.4 mg 群で 8.56%低下し、プラセボ群で 0.25%低下した。TNF-α の相対低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で 8.32%（95%信頼区間：-13.55; -2.78、p=0.0037）大きかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.123〕。TNF-α の経時推移（実測値）を図 2.7.3.3-30 に示す。

図 2.7.3.3-30　　週別の TNF-α－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



TNF-alfa: Tumour necrosis factor alpha. Mean +/- standard error of the mean calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot.

以上のように、セマグルチドの投与により、プラセボと比較して NASH の疾患活動性及び肝線維化に関連する非侵襲的検査値に統計的に有意かつ持続的で臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果は、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関する結果を裏付けるものである。

2.7.3.3.4　　心血管代謝に対する有効性

NASH は肥満、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、心血管系疾患など様々な心血管代謝合併症を伴う[60, 61]。実際に、心血管系疾患は NASH 患者における死亡原因として最も多い[62, 63]。心血管代謝合併症がみられる場合には進行期の NASH に進展するリスクも高く、臨床転帰は不良である[64]。

4553 試験の心血管代謝パラメータに関するデータ及び結果を以下に示す。

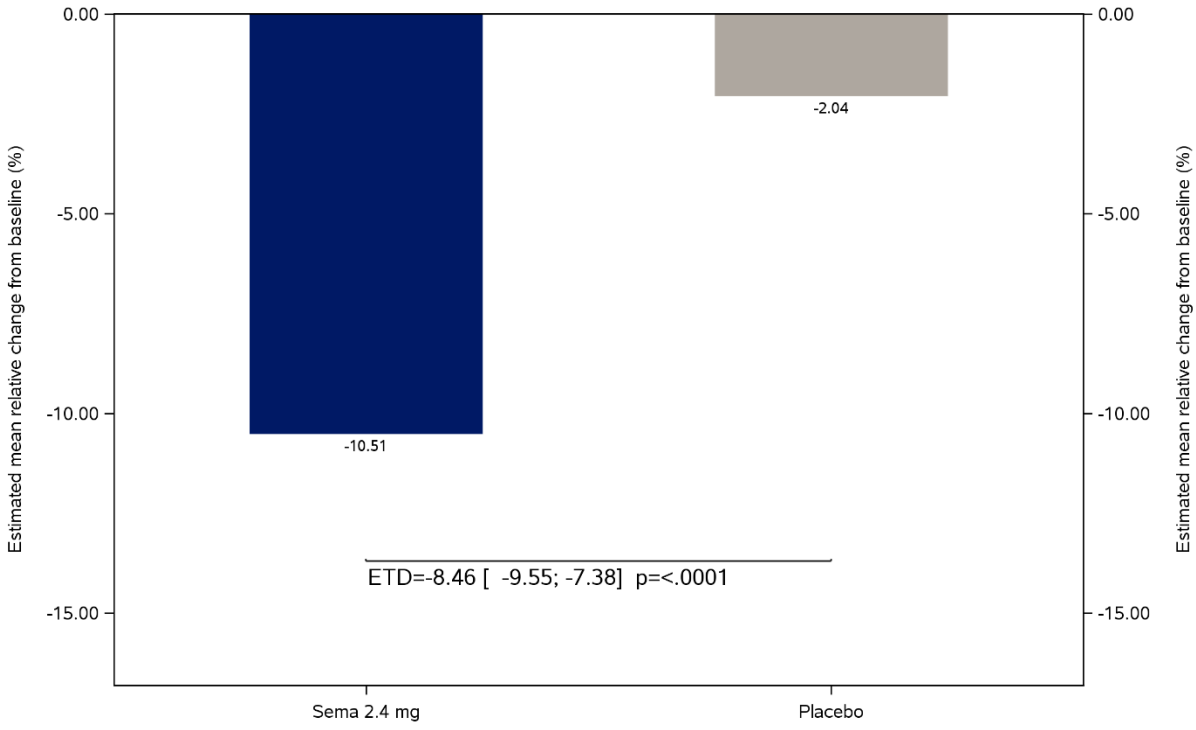
全体として、これらの結果は肥満症を対象とした臨床開発プログラムのセマグルチド群で得られたものと一致しており[4, 5]〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.3〕、NASH に関連する主な心血管代謝リスク因子の著明かつ臨床的に意味のある改善が示された。

2.7.3.3.4.1　体重

ベースラインの体重の平均値は両投与群で同様であり、4553 試験の集団（96.1 kg）と 4296 試験の集団（96.4 kg）で同様であった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.1.16 及び 8.2.129、付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.3 及び Table 6.2.48〕。

4553 試験の 72 週時点で、体重のベースラインからの変化率（%）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（図 2.7.3.3-31）。体重の推定値はセマグルチド 2.4 mg 群で 10.51%減少し、プラセボ群で 2.04%減少した。体重減少量の推定値はプラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で 8.46%（95%信頼区間：-9.55; -7.38、p<0.0001）大きかった〔4553 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 8.2.16 及び TFL Table 8.2.130〕。体重減少量（実測値）を図 2.7.3.3-32 に示す。

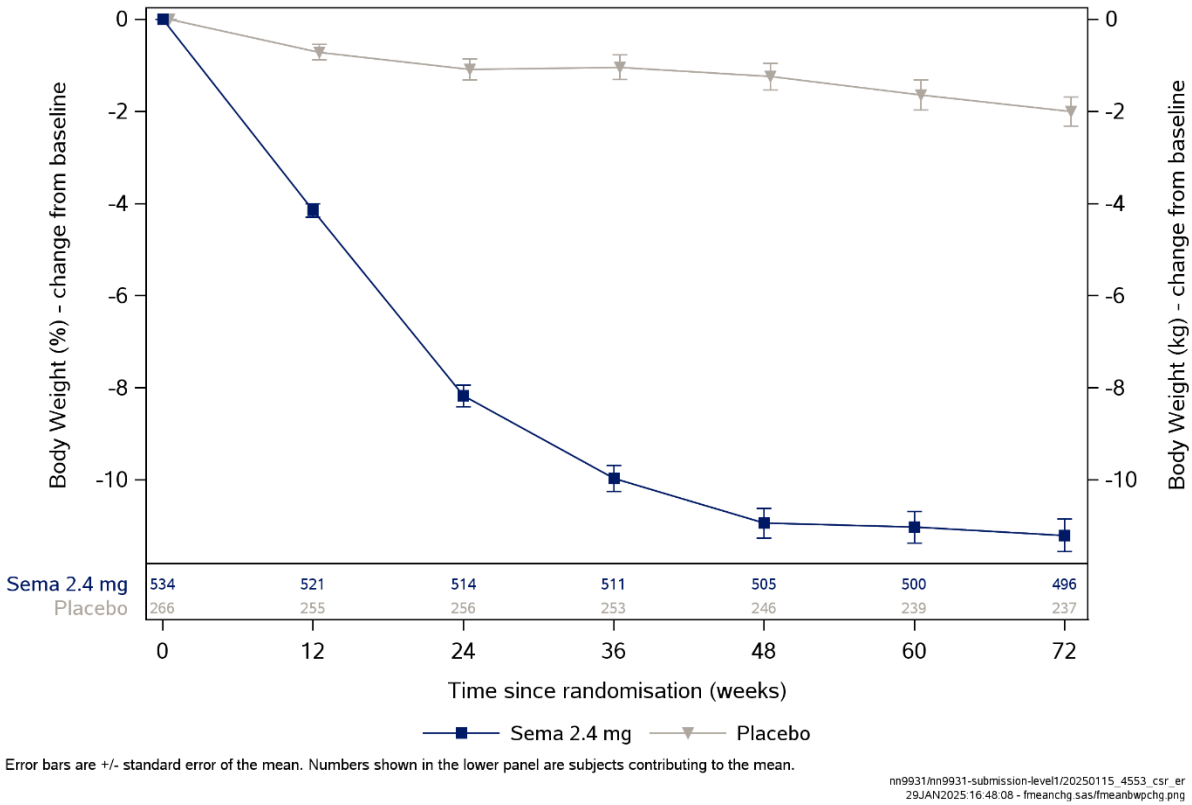
図 2.7.3.3-31　体重のベースラインからの相対変化率－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



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.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:47:45 - fbar.sas/fbarbwpchg.png

図 2.7.3.3-32　　週別の体重のベースラインからの変化率－平均プロット：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

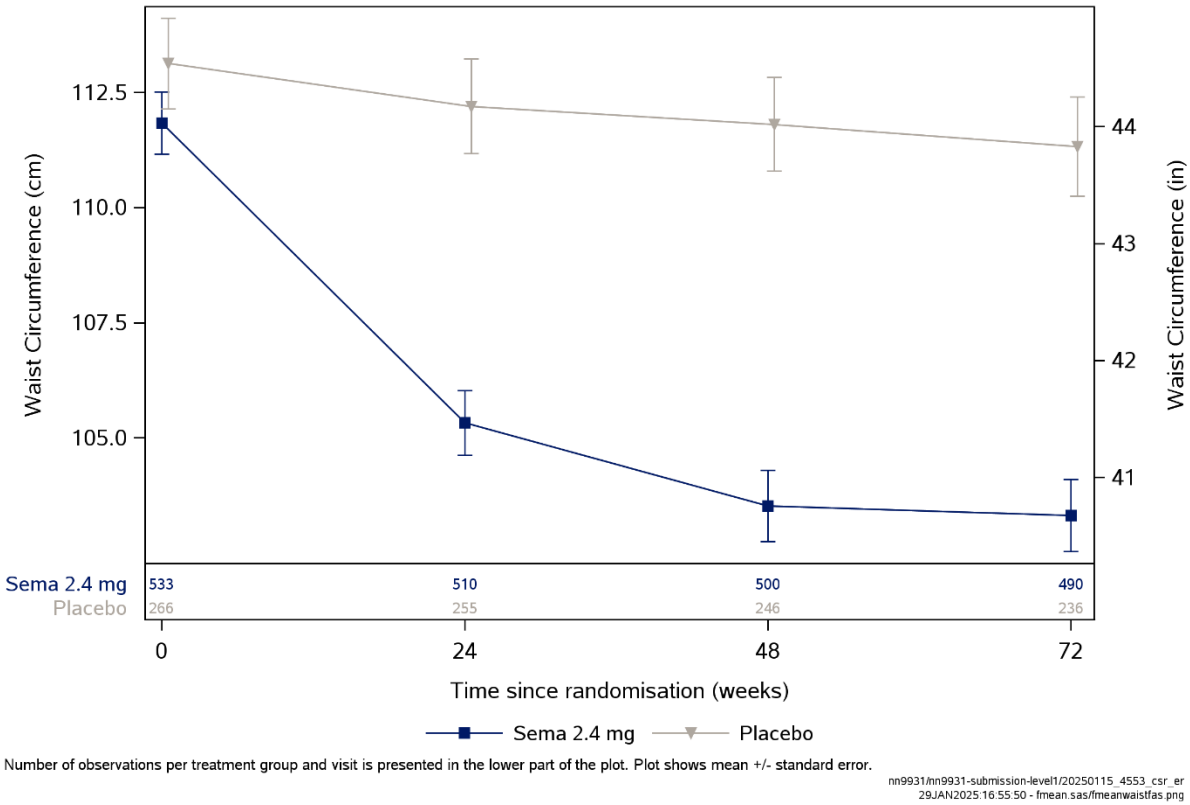


4296 試験の 72 週時点で、体重の推定値はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で 13.28%減少し、プラセボ群で 0.30%減少した。体重減少量はプラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で 12.98%（95%信頼区間：-15.61; -10.34、p<0.0001）大きかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.50）。

ウエスト周囲長

4553 試験の 72 週時点で、ウエスト周囲長の減少量は、プラセボ群（ベースラインからの変化量の平均値：-1.8 cm）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（ベースラインからの変化量の平均値：-8.3 cm）で数値的に大きかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.130、図 2.7.3.3-33〕。

図 2.7.3.3-33　　週別のウエスト周囲長ー平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4296 試験の 72 週時点で、ウエスト周囲長の減少量はプラセボ群（ベースラインで 114.3 cm から 72 週時点で 112.5 cm まで減少）と比較してセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群（110.5 cm から 98.1 cm まで減少）で数値的に大きかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.48）。

セマグルチドの投与により、プラセボと比較して統計的に有意かつ持続的で臨床的に意味のある体重の減少及びウエスト周囲長の数値的に大きな減少が認められた。全体として、これらの結果は肥満症を対象とした臨床開発プログラムのセマグルチド群で得られたものと一致している〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.3〕。

2.7.3.3.4.2　　心血管リスク因子

2.7.3.3.4.2.1　　血圧

ベースライン時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均は 4553 試験及び 4296 試験で同程度であり、基準範囲内であった（表 2.7.3.3-4）。

4553 試験では、収縮期血圧のベースラインから 72 週までの変化量の平均値の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で-5.39 mmHg、プラセボ群で-1.39 mmHg であった〔群間差の推定値：-4.00（95%信頼区間：-5.93; -2.07）、p<0.0001〕〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.171〕。

4553 試験では、拡張期血圧のベースラインから 72 週までの変化量の平均値の推定値は、セマグルチド 2.4 mg 群で-1.90 mmHg、プラセボ群で+0.24 mmHg であった〔群間差の推定値：-2.14（95%信頼区間：-3.43; -0.85）、p=0.0011〕〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.173〕。

4296 試験の 72 週時点で、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.55 及び Table 6.2.57）。

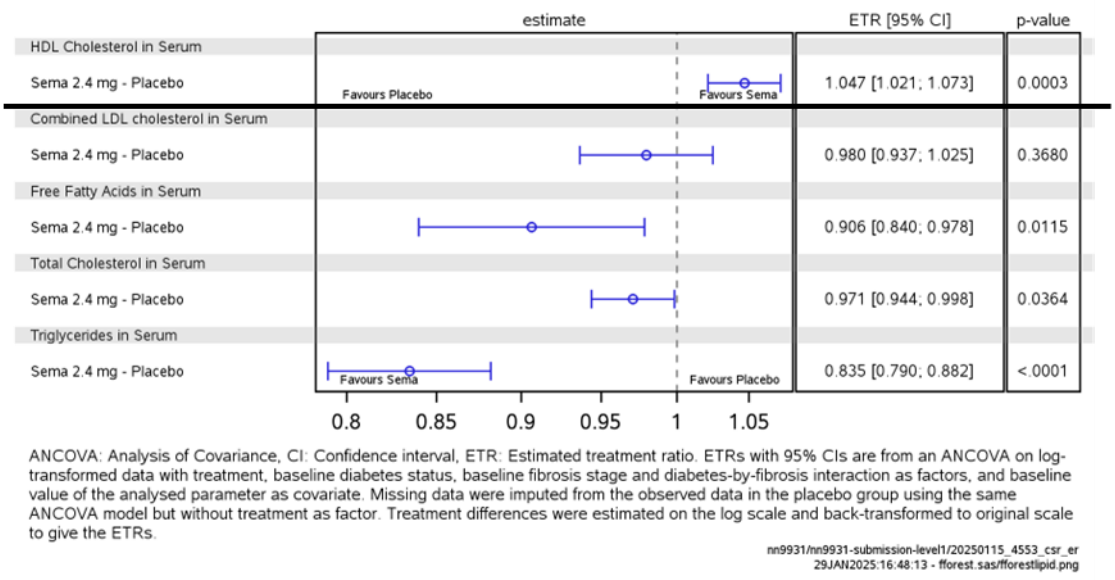
2.7.3.3.4.2.2　血中脂質プロファイル

4553 試験及び 4296 試験では、ベースラインの空腹時血中脂質の平均値は両投与群で同様であった（表 2.7.3.3-4）。

4553 試験及び 4296 試験では、セマグルチドにより高比重リポタンパク質（HDL）コレステロールが増加（改善）し、総コレステロール、遊離脂肪酸及びトリグリセリドが低下（改善）した（図 2.7.3.3-34、付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.61、Table 6.2.65、Table 6.2.67 及び Table 6.2.69）。

4553 試験では、プラセボ群の被験者における脂質プロファイルは 72 週まで変化がなく安定していたが、セマグルチド 2.4 mg 群では、総コレステロールは 0 週から 24 週前後まで減少、遊離脂肪酸及びトリグリセリドは 0 週から 48 週前後まで減少し、この減少は 72 週まで維持された〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figures 8.2.179、8.2.187 及び 8.2.185〕。HDL コレステロールは最初の 24 週間にやや減少したが、48 週時には増加し、この増加は 72 週まで維持された〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.183〕。

図 2.7.3.3-34　脂質のベースラインに対する比ーフォレストプロット：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



Please note that the black line was added to make a clear division between HDL cholesterol and the rest of the lipids and better show where it favours semaglutide 2.4 mg.

4296 試験では、プラセボ群の脂質プロファイルは 72 週まで安定していたが、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群では、総コレステロール及びトリグリセリドは 0 週から 12 週前後まで減少し、この減少は 72 週まで維持された。遊離脂肪酸は 0 週から 72 週前後まで減少した（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.60、Figure 6.2.66 及び Figure 6.2.68）。HDL コレステロールは最初の 4 週間にやや減少したが、その後は 72 週まで徐々に増加した（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.64）。

4553 試験及び 4296 試験の脂質及び血圧に関する結果は、肥満症を対象とした臨床開発プログラムで得られたものと一致している〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.3〕。

2.7.3.3.4.2.3　高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）

hsCRP は全身性炎症の感度の高いマーカーであり、高値の場合はその後の MACE 及び死亡のリスクと関連する[65]。IL-1β 及び TNF-α などの炎症性サイトカインに反応して肝臓で産生され、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と報告されている[66]。

4553 試験の 72 週時点で、hsCRP はセマグルチド 2.4 mg 群で 54%低下し、プラセボ群で 20%低下した。hsCRP 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 42%〔群間比の推定値：0.58（95%信頼区間：0.50; 0.66）、p<0.0001〕大きかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.195〕。

4296 試験の 72 週時点で、hsCRP はセマグルチド 0.4 mg 群で 62%低下し、プラセボ群で 10%低下した。hsCRP の低下量はプラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で 57%〔群間比の推定値：0.43（95%信頼区間：0.31; 0.59）、p<0.0001〕大きかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.73）。

2.7.3.3.4.2.4　心血管系リスクの低下

前述の通り、NASH は肥満、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症など様々な心血管代謝合併症を伴い、心血管系疾患のリスクが高く[60, 61]、心血管系疾患は NASH 患者における死亡原因として最も多い[62, 63]。NASH 患者の心血管系疾患のリスクの高さにかかわらず、4553 試験は心血管アウトカムの差を示すようデザインされたものではなく、その差を示す検出力もないため、4553 試験（Part 1）は、事前に規定した MACE の解析を合理的な統計的検出力で実施するのに十分とは考えにくい〔Summary of evidence of cardiovascular risk reduction（Module 5.3.5.3）Section 3.3〕。しかしながら、2 型糖尿病、肥満症及び心血管系疾患を適応とするセマグルチドの広範な開発プログラムの一部としてこれまでに実施された、心血管アウトカム試験である NN9535-3744 試験及び EX9536-4388 試験のデータが得られている。4553 試験、NN9535-3744 試験及び EX9536-4388 試験は、それぞれ異なる患者集団を対象とするものの重複しており、4553 試験の NASH 患者と共通するリスク因子をそれぞれ有する。NN9535-3744 試験は、心血管系疾患のリスクの高い（ベースラインで心血管系疾患のリスクを有することが確認された）2 型糖尿病を有する患者（過体重又は肥満の有無を問わない）を対象とした〔NN9535-3744 試験（Module 5.3.5.4）〕。EX9536-4388 試験は、MACE のリスクの高い肥満を有する被験者を対象としており、体重に関連するリスク因子及び代謝リスク因子が心血管の健康に与える影響に重点を置いている。過体重及び肥満は NASH の独立した重要なリスク因子である。

EX9536-4388 試験において、関連のある NASH 様集団を特定するため FIB-4 index を用いた。Summary of evidence of cardiovascular risk reduction（Module 5.3.5.3）に記載した主要解析は、事前に規定した FIB-4 index のカットオフ値（1.3 以上）に基づいている。本解析結果は、年齢で調整したカットオフ値（ベースラインの FIB-4 index が 1.3 以上かつ年齢 65 歳未満、又はベースラインの FIB-4 index が 2.0 以上かつ年齢 65 歳以上）及び EX9536-4388 試験の全集団の高リスクのカットオフ値（2.67 超）を用いた補足的解析により支持された[33, 35, 67]。関連する FIB-4 のカットオフ値を用いることにより、

EX9536-4388 試験の集団から NASH のリスクの高い被験者集団が得られ、NASH 様集団における MACE のリスクに対するセマグルチド 2.4 mg の影響を検討することができる。

事前に規定した EX9536-4388 試験の NASH のリスクを有する被験者のサブグループでは、イベント判定委員会により確認された最初の MACE のリスクがセマグルチド 2.4 mg により 26%低下し、ハザード比の 95%信頼区間は 1.0 未満であった。このことは、年齢で調整した NASH のリスクを有する被験者の解析により支持された。この解析では、イベント判定委員会により確認された最初の MACE のリスクが 21%低下し、ハザード比の 95%信頼区間は 1.0 未満であった。NASH のリスクが高い被験者のサブグループでは、イベント判定委員会により確認された最初の MACE のリスクは 36%低下した。

MACE の複合エンドポイントの各コンポーネントに関しては、EX9536-4388 試験の NASH のリスクを有する被験者、年齢で調整した NASH のリスクを有する被験者及び NASH のリスクの高い被験者のサブグループにおいて、それぞれ心血管死及び非致死性心筋梗塞に対するベネフィットは同様であった。EX9536-4388 試験の全集団と同様に、MACE の減少は主に心血管死及び非致死性心筋梗塞の減少によるものであった。EX9536-4388 試験の全集団と同様に、あらゆる原因による死亡は 3 つすべてのサブグループで同様に減少した。セマグルチド 2.4 mg の投与により、NASH のリスクを有する被験者及び年齢で調整した NASH のリスクを有する被験者において MACE のリスクが低下する傾向は明らかであった。

要約すると、事前に規定した NASH のリスクを有する被験者のサブグループにおける解析では、イベント判定委員会により確認された最初の MACE のリスクが減少した。このことは、年齢で調整した NASH のリスクを有する被験者及び NASH のリスクが高い被験者のサブグループの追加解析によってさらに支持された。

詳細は Summary of evidence of cardiovascular risk reduction（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.3.3.4.3　　血糖値関連の有効性

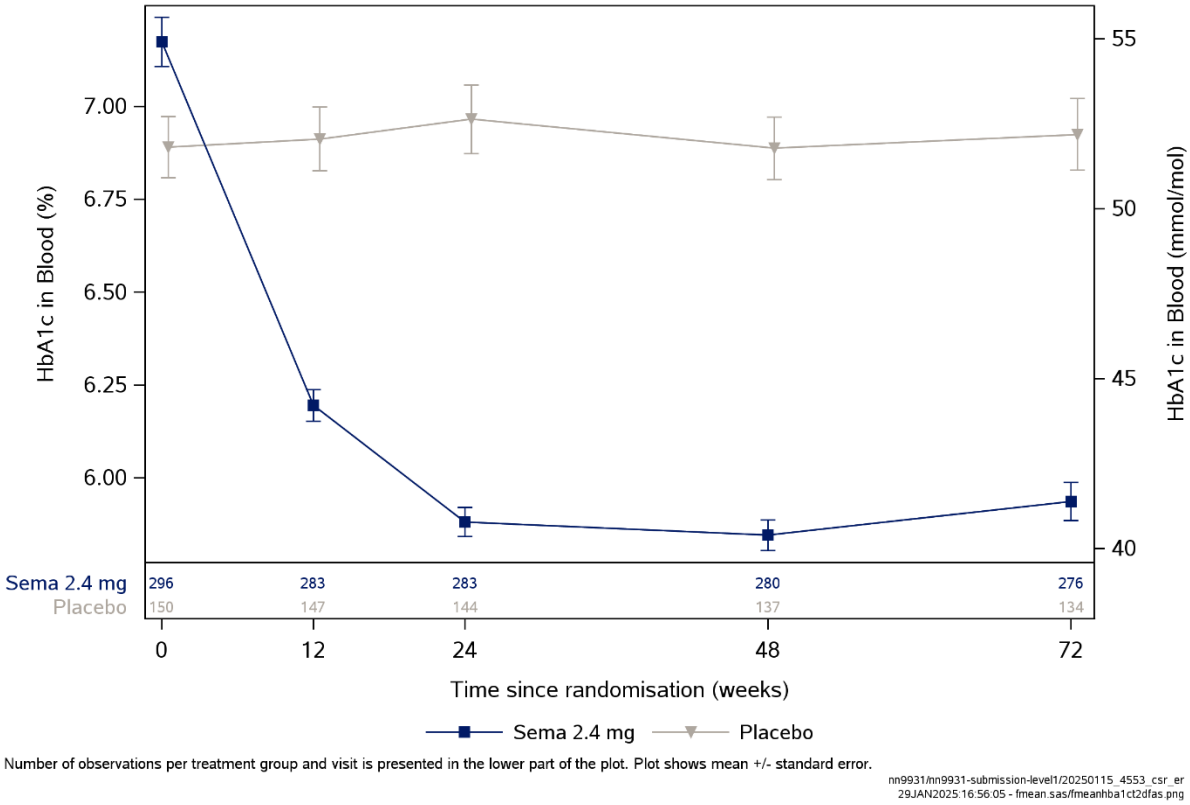
以下に示すセマグルチド 2.4 mg の血糖値関連の有効性の要約は、4553 試験で得られたデータに基づく。4296 試験では、F2～F3 の被験者及び 2 型糖尿病を有する被験者が少なかったため〔セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群 34 例、プラセボ群 39 例〕、4296 試験のデータについては考察していない。

HbA1c は、長期的な血糖コントロールの標準的な指標であり、過去 90 日間の血糖値の平均値を反映する [68]。

4553 試験の 2 型糖尿病を有する被験者における HbA1c

4553 試験では、ベースラインで 447 例（55.9%）が 2 型糖尿病を有していた。4553 試験の 72 週時点で、ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者における HbA1c の低下率の推定値は、プラセボ群（変化率：0.0%）と比較して、セマグルチド 2.4 mg 群（変化率：-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）〕〔図 2.7.3.3-35 及び 4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.139〕。

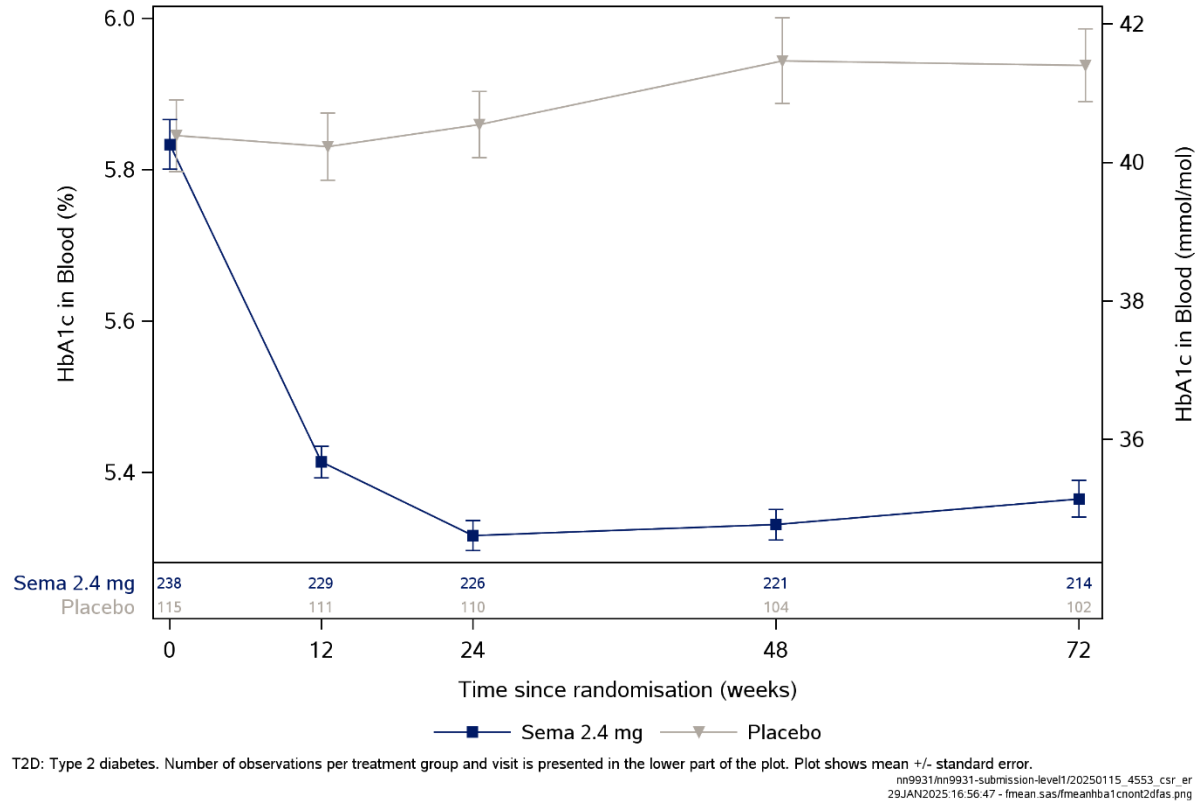
図 2.7.3.3-35　　ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者における週別の HbA1c－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



4553 試験の 2 型糖尿病を有さない被験者における HbA1c

4553 試験の 72 週時点で、ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者における HbA1c の低下率の推定値は、プラセボ群（変化率：0.11%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化率：-0.42%）で大きかった〔群間差の推定値：-0.53%（95%信頼区間：-0.61; -0.44、p<0.0001）〕〔図 2.7.3.3-36 及び 4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.145〕。

図 2.7.3.3-36　　ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者における週別の HbA1c－平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



HbA1c の変化量に関する 4553 試験の結果は、肥満症を対象とした臨床開発プログラムで得られたものと一致している〔ウゴービ皮下注 SD 申請資料（肥満症、2023 年 3 月 27 日承認）、Module 2.7.3.3.3〕。

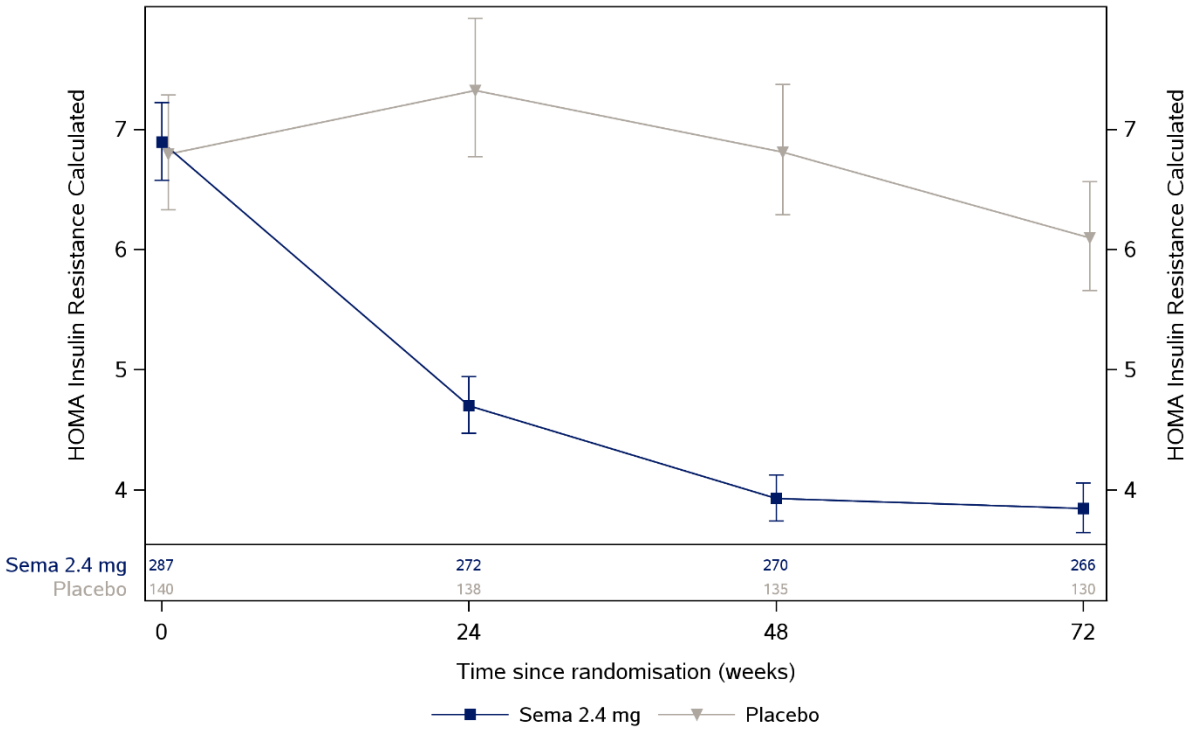
インスリン感受性の変化

Homeostasis model assessment of insulin resistance（HOMA-IR）は、空腹時のグルコース濃度とインスリンの動態の関係をモデル化してインスリン抵抗性を予測するもので、空腹時インスリン濃度（μU/dL）×空腹時グルコース濃度（mmol/L）／22.5 で簡潔に表すことができる[69]。HOMA-IR 値が 0.5～1.4 であれば正常、1.9 以上であれば初期のインスリン抵抗性を有し、2.9 以上であればインスリン抵抗性を有するとみなされる[70, 71]。

4553 試験の 2 型糖尿病を有する被験者におけるインスリン感受性

4553 試験の 72 週時点で、ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者における HOMA-IR の低下率の推定値はプラセボ群（変化率：-8.62%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化率：-40.17%）で大きかった〔群間差の推定値：-34.52%（95%信頼区間：-44.12;-23.27、p<0.0001）〕〔図 2.7.3.3-37 及び 4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.153〕。

図 2.7.3.3-37　　ベースラインで 2 型糖尿病を有する被験者における週別のインスリン感受性（HOMA-IR により測定）ー幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



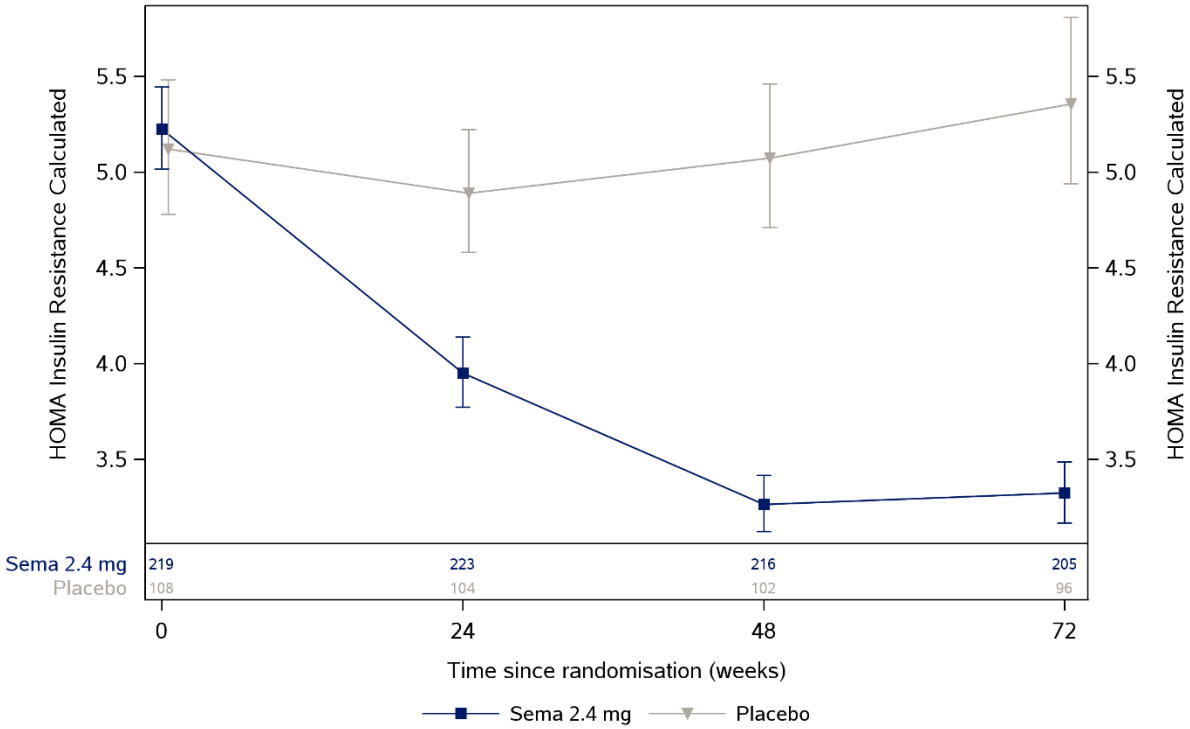
T2D: Type 2 diabetes. Mean +/- standard error of the mean calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:56:36 - fmean.sas/fmeanhomairt2dfas.png

4553 試験の 2 型糖尿病を有さない被験者におけるインスリン感受性

4553 試験の 72 週時点で、ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者における HOMA-IR の低下率の推定値はプラセボ群（変化量：-0.53%）と比較してセマグルチド 2.4 mg 群（変化量：-32.48%）で大きかった〔群間差の推定値：-32.12%（95%信頼区間：-41.77; -20.87、p<0.0001）〕〔図 2.7.3.3-38 及び 4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.163〕。

図 2.7.3.3-38　　ベースラインで 2 型糖尿病を有さない被験者における週別のインスリン感受性（HOMA-IR により測定）－幾何平均プロット（実測値）：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



T2D: Type 2 diabetes. Mean +/- standard error of the mean calculated on log-scale and back-transformed to original scale. Number of observations per treatment group and visit is presented in the lower part of the plot.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:57:21 - fmean.sas/fmeanhomairnont2dfas.png

空腹時グルカゴン濃度及び空腹時血糖値については、それぞれ 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.151 及び Table 8.2.15〕5 に示す。

2.7.3.3.5　　患者報告アウトカム

健康状態に対する被験者の認識を評価し、セマグルチド 2.4 mg の投与が健康や機能にどのような影響を及ぼすかを評価するため、4553 試験では 2 つの患者報告アウトカム尺度（SF-36 及び NASH-CHECK）を用いた。このうち、SF-36 の「体の痛み」スコアを検証的セカンダリーエンドポイントとした。

このほかにいくつかの SF-36 のスコア及び NASH-CHECK の腹痛スコアを補足的セカンダリーエンドポイントとして評価した。詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）〕に示す。

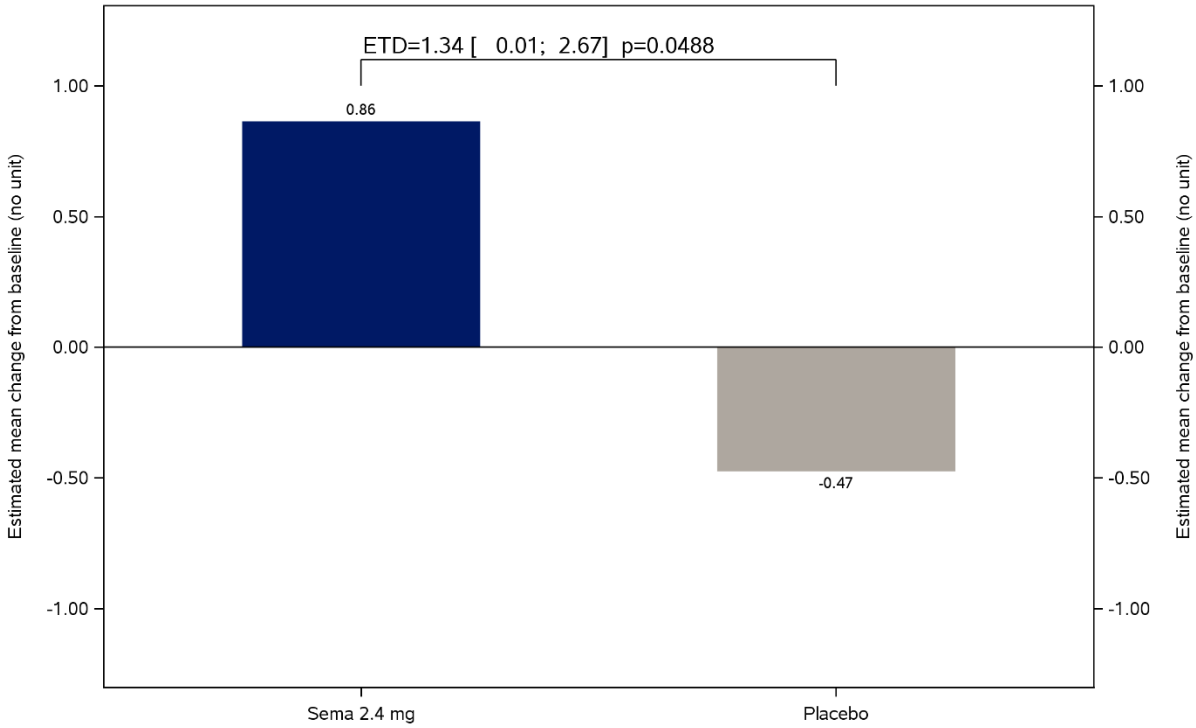
SF-36「体の痛み」の変化量

SF-36 は最も広く用いられている健康状態の全般的評価の尺度であり、その精神的側面の評価における質は多くの文献で支持されている [72, 73]。また、SF-36 は肝疾患全般、特に NASH において、他の健康状態の全般的評価の尺度よりも広く用いられている [74-77]。SF-36「体の痛み」の内容的妥当性及びその他の心理的側面の評価における特性は、NASH 患者を対象としたいくつかの研究で問題なく使用されていることから支持されている [74, 76]。具体的には、SF-36「体の痛み」は NAFLD から NASH までの

様々な重症度の患者を識別することができる。SF-36 は、特に、NASH を伴わない NAFLD 患者及び生検で診断された NASH 患者を識別することが示されている [74, 76]。

4553 試験の 72 週時点で、検証的セカンダリーエンドポイントであるベースラインから 72 週までの SF-36「体の痛み」の変化量についてセマグルチド 2.4 mg の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（Module 5.3.3.1）TFL Figure 8.2.22 及び 図 2.7.3.3-39〕。

図 2.7.3.3-39　SF-36「体の痛み」のベースラインからの変化量－棒グラフ：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



ETD: Estimated treatment difference, SF-36: Short Form 36 v2.0 acute. 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 body weight and baseline value of analysed parameter as covariate.

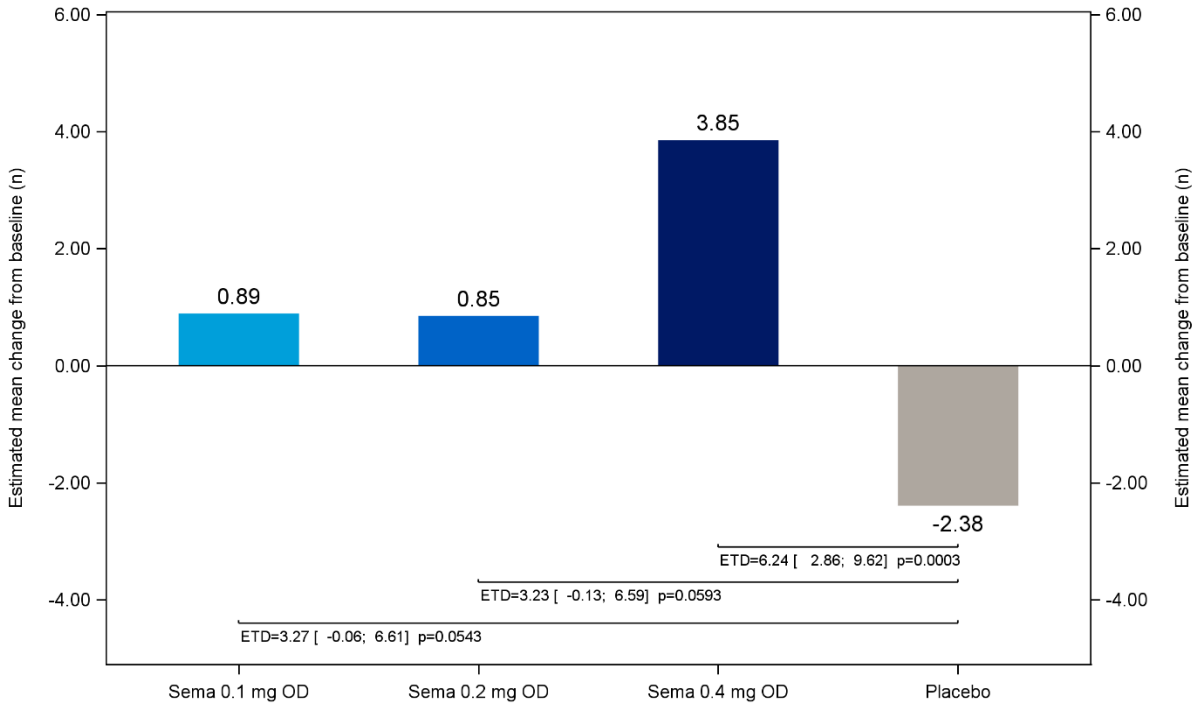
nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:47:55 - fbar.sas/fbarsfpain.png

SF-36「体の痛み」の臨床的に意味のある改善を達成したか否かを反映する、意味のある患者内変化の閾値は、4553 試験に基づいて 5.0 ポイントとした。0 ポイント（全般的印象の変化なし）から 8.88 ポイント（2 つのカテゴリーの改善）の範囲を標準的なスコア（norm-based score）とし、5.0 ポイント以上の改善を達成した被験者をレスポンダーとみなした〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）Section 2.2.1.2〕。

4553 試験の 72 週時点で、セマグルチド 2.4 mg 群の 28.4%の被験者が SF-36「体の痛み」の意味のある患者内変化である 5.0 ポイント以上の改善を達成し、プラセボ群では 25.4%の被験者が達成した（p=0.4066）〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）Appendix 4.1 Table 9.2.9.24 及び Figure 2-3〕。72 週時点で SF-36「体の痛み」スコアの 8.88 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 18.2%、プラセボ群で 12.8%であった（p=0.0666）〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）Appendix 4.1 Table 9.2.9.24 及び Figure 2-3〕。

4296 試験の 72 週時点で、F2～F3 の被験者では、SF-36「体の痛み」のベースラインからの変化量の推定値は、セマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で 3.85%、プラセボ群で-2.38%であった。SF-36「体の痛み」の変化量の推定値は、プラセボ群と比較してセマグルチド 0.4 mg 群で有意に大きく改善しており、群間差の推定値は 6.24 であった（95%信頼区間：2.86; 9.62、p=0.0003）（図 2.7.3.3-40 及び付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.76）。

図 2.7.3.3-40　SF-36「体の痛み」のベースラインからの変化量ー棒グラフ：in-trial 観察期間（4296 試験、ベースラインで F2 又は F3 の被験者）



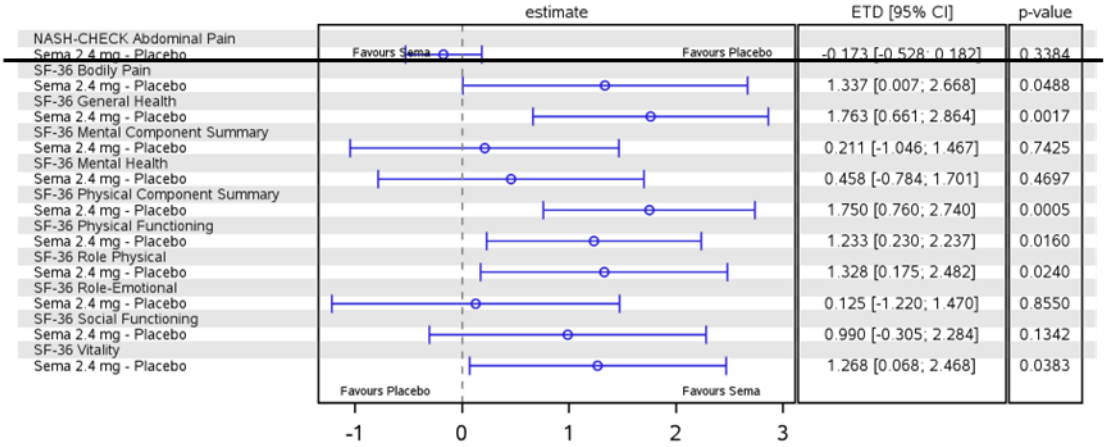
ANCOVA with treatment, baseline diabetes status, baseline fibrosis stage and diabetes-by-fibrosis interaction as factors, and baseline body weight and baseline value of parameter as covariates. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group using the same ANCOVA model but without treatment as factor. ANCOVA: Analysis of covariance, MI: Multiple imputation, N: Number of subjects with baseline assessment, CI: Confidence interval, OD: Once daily, ETD: Estimated treatment difference.

nn9931/nn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:26:01 - fbareff.sas/fbarsfpaineff4296.png

SF-36 の他の下位尺度及び NASH-CHECK の変化量

4553 試験では、SF-36 の他の下位尺度のスコア及び NASH-CHECK の腹痛スコアに対するセマグルチド 2.4 mg の効果も検討しており、結果の要約を図 2.7.3.3-41 に示す。72 週時点で、全般的健康感のスコア及び身体的側面の QOL サマリースコアは、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意な改善が認められた〔図 2.7.3.3-41 及び 4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）Figure 2-5〕。

図 2.7.3.3-41　患者報告アウトカムのベースラインからの変化量－フォレストプロット：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



ANCOVA: Analysis of Covariance, CI: Confidence interval, ETD: Estimated treatment difference, SF-36: Short Form 36 v2.0 acute. 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 body weight and baseline value of analysed parameter as covariate. Missing data were imputed from the observed data in the placebo group using the same ANCOVA model but without treatment as factor.

nn9931/nn9931-submission-level1/20250115_4553_csr_er
29JAN2025:16:47:44 - fforest sas/fforestpro.png

Please note that the black line was added to make a clear division between NASH-CHECK and SF-36 parameters and better show where it favours semaglutide 2.4 mg.

セカンダリーエンドポイントである SF-36 及び SF-36 の他の下位尺度におけるプラセボと比較した治療効果は、全体的に 4553 試験と 4296 試験で一致していた。

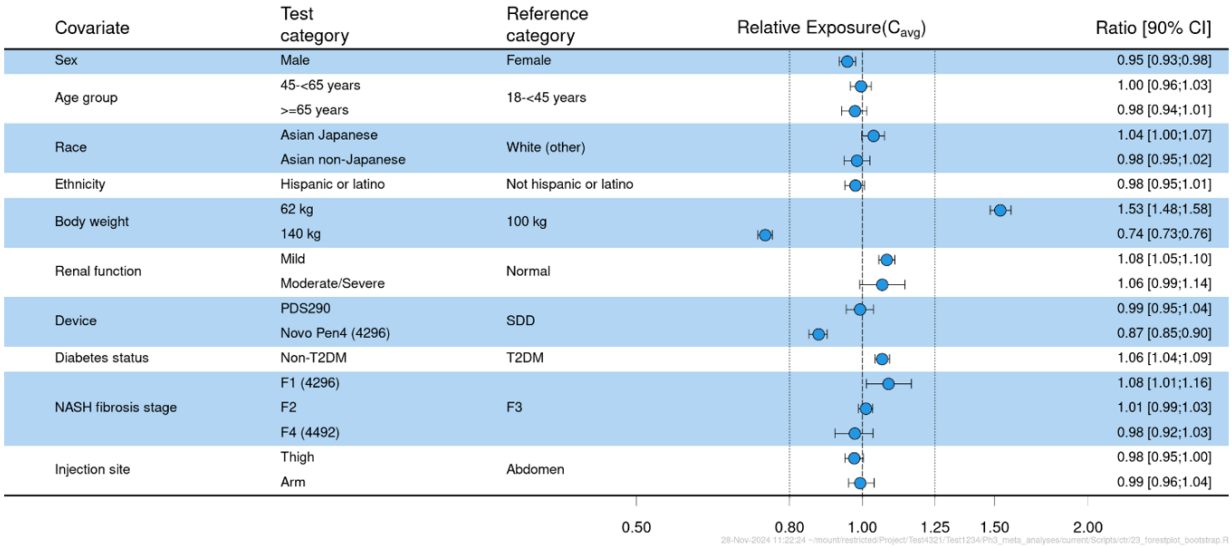
SF-36 及び NASH-CHECK の開発、実施、スコア算出、内容的妥当性及び意味のある変化に関する詳細は 4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）〕に示す。4553 試験の治験総括報告書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.9.1（PRO report）〕には補完的な項目についても記載している。

2.7.3.3.6　有効性のサブグループ間の比較

2.7.3.3.6.1　ベースラインの人口統計学的因子及び疾患因子別のセマグルチド曝露量－母集団薬物動態解析

4553 試験、4492 試験及び 4296 試験に基づく母集団薬物動態解析において、セマグルチドの曝露量が内因性民族的要因の影響をどの程度受けるかを検討した。これらの NASH 患者におけるセマグルチドの曝露量は、2 型糖尿病治療薬としての開発プログラム（NN9535）及び肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）におけるセマグルチドで得られた結果と一致して、体重と負の相関を示した（Module 2.7.2.3.1.1 及び図 2.7.3.3-42）。セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲では、体重にかかわらず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（Module 2.7.2.3.3.1 及び Module 2.7.2.3.3.2）。肝線維化ステージ及びその他の共変量はセマグルチドの曝露量にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。詳細は Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）及び Module 2.7.2 に示す。

図 2.7.3.3-42　　セマグルチドの曝露量に対する共変量の影響－フォレストプロット



Data are steady-state, dose-normalised C_{avg} relative to a reference subject profile defined as non-Hispanic or Latino, White female below 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 Type-2 diabetes. 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 study 4553, study 4492, and study 4296.

2.7.3.3.6.2　　人口統計学的因子及び疾患因子別のサブグループ解析における有効性

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意味のある人口統計学的因子及び疾患因子によるサブグループによって異なるか否かを評価するため、表 2.7.3.3-10 に示した事前に規定した様々な因子ごとに、4553 試験における 2 つのプライマリーエンドポイントの評価（図 2.7.3.3-43 及び図 2.7.3.3-44）を実施した（サブグループのカテゴリーは表 2.7.3.1-8 参照）。内因性及び外因性民族的要因別の安全性の評価については Module 2.7.4.5、各サブグループにおけるセマグルチドの薬物動態特性については Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.4 に示す。

表 2.7.3.3-10　　付録 2.7.3.6.1 のサブグループの一覧

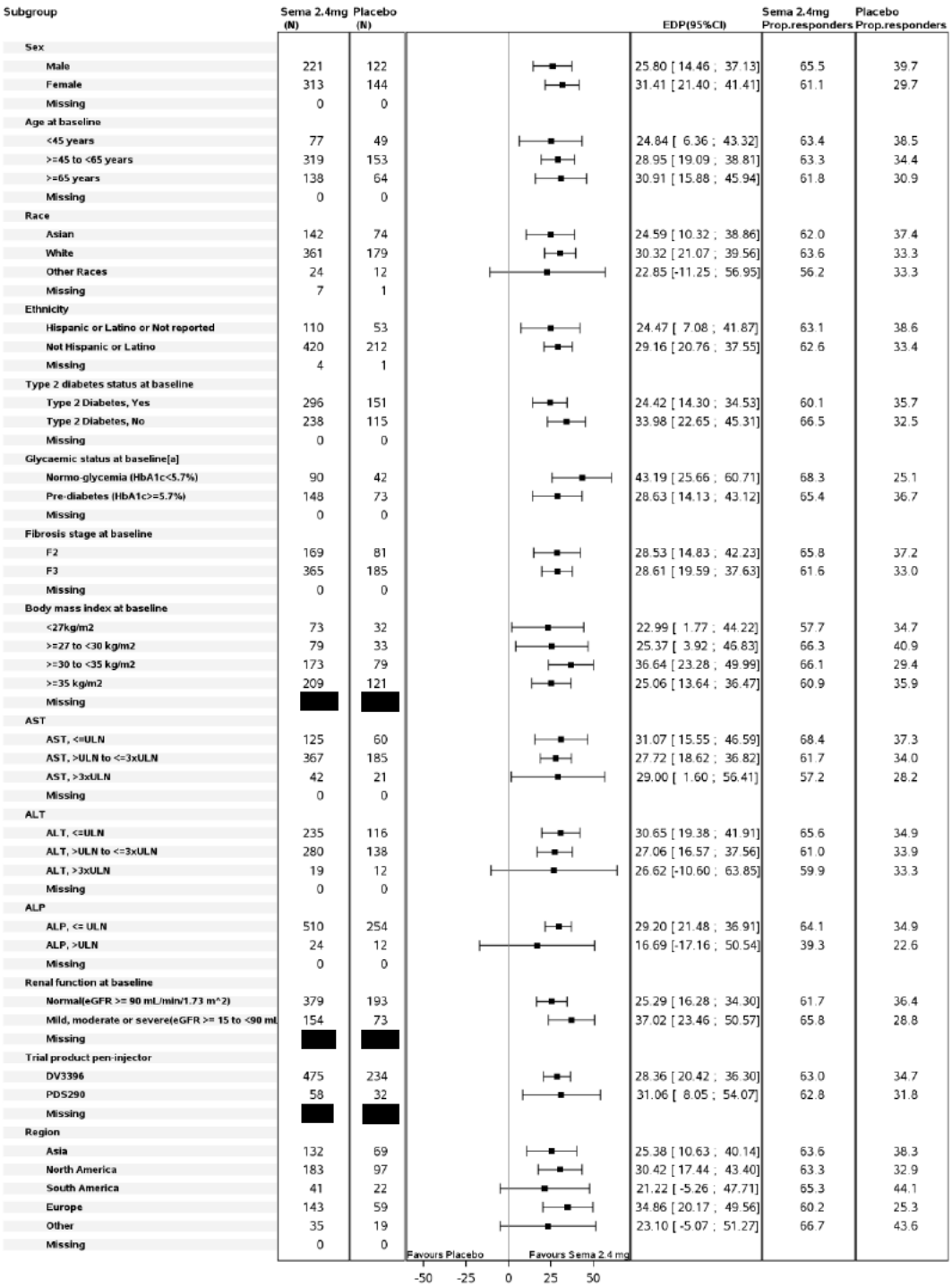
Subgroup	**Descriptive statistics**
Sex	2.7.3.6.1.1
Age	2.7.3.6.1.2
Race	2.7.3.6.1.3
Ethnicity	2.7.3.6.1.4
Diabetes status	2.7.3.6.1.5
Glycaemic status (non-T2D only)	2.7.3.6.1.6
Fibrosis stage	2.7.3.6.1.7
BMI	2.7.3.6.1.8
Lean NASH	2.7.3.6.1.9
ALT	2.7.3.6.1.10
AST	2.7.3.6.1.11
ALP	2.7.3.6.1.12

Subgroup	Descriptive statistics
Renal function	2.7.3.6.1.13
Trial product pen-injector	2.7.3.6.1.14
Region	2.7.3.6.1.15
Dose	2.7.3.6.1.19 and 2.7.3.6.1.20

Each subgroup has its own specified stratification strategy for handling sparse data. For this reason, Lean NASH is not presented in the figures below. Please see SAP (Trial 4553[Module 5.3.5.1], Appendix 9.1.9).

セマグルチド 2.4 mg の有効性は、いずれのプライマリーエンドポイントについてもサブグループ間で一貫しており、プラセボと比較したセマグルチド 2.4 mg の治療効果は概ね、すべてのサブグループで認められた（図 2.7.3.3-43、図 2.7.3.3-44、付録 2.7.3.6.1、Figure 6.1.19 及び Figure 6.1.20）。

図 2.7.3.3-43　サブグループ別の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失の絶対差－unconditional reference に基づく多重補完法－フォレストプロット：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

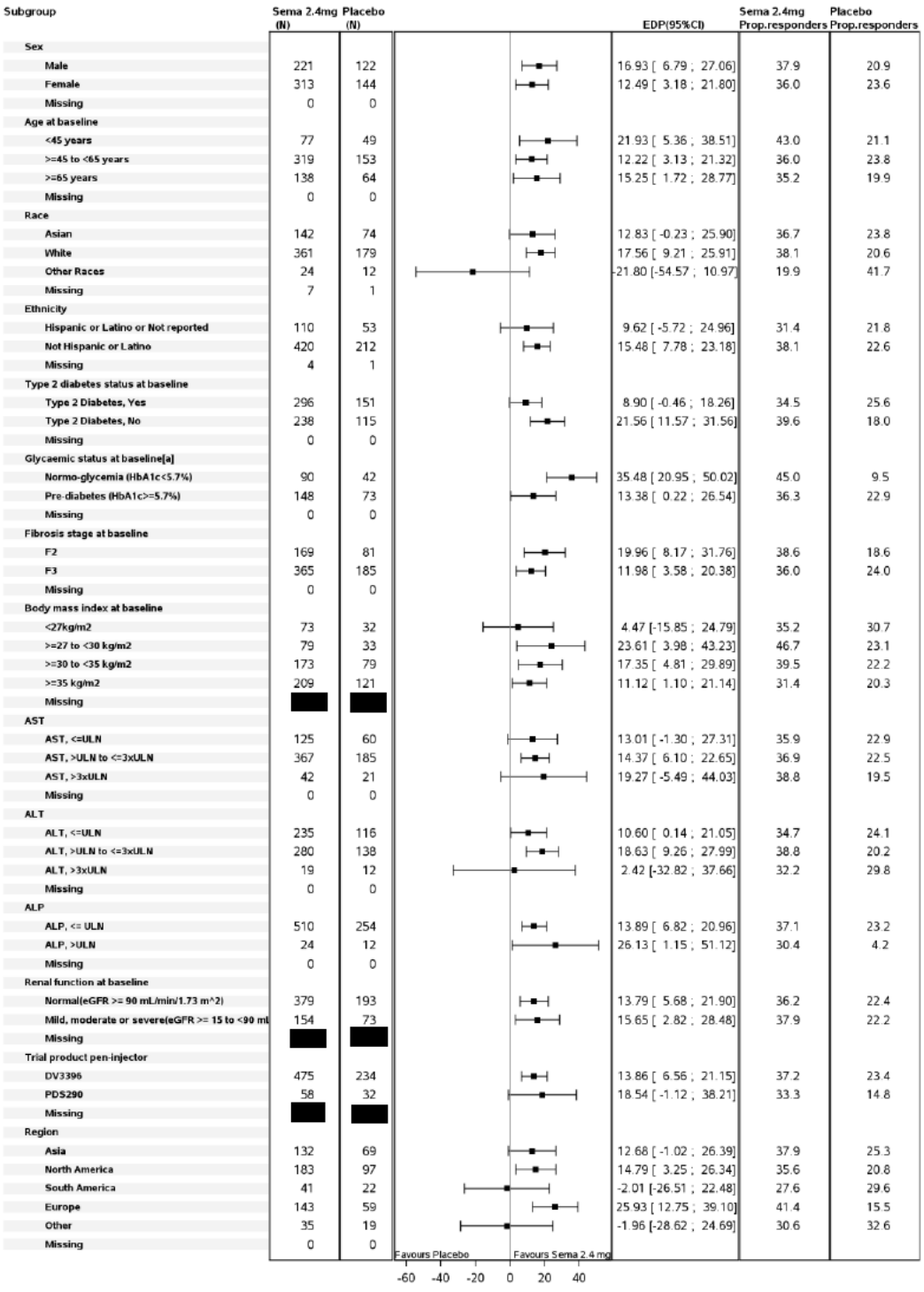


a. The analyses included those without T2D at baseline. Unstratified CMH test. Missing data in any treatment group will be handled by MI that is informed by data from placebo subjects. Subjects who experience a liver-related clinical event before the week 72 visit will be handled as non-responders. Resolution 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.

nn9931/nn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:26:15 - fforesteff4553.sas/fforestresshnwfeff4553.png

EDP: estimated difference in responder proportions

図 2.7.3.3-44　サブグループ別の NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善の絶対差－unconditional reference に基づく多重補完法－フォレストプロット：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕



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.

rn9931/rn9931-submission-level1/efficacy_l1_20250130_er
30JAN2025:11:26:21 - fforesteff4553.sas/fforestimpfrwmaeff4553.png

EDP: estimated difference in responder proportions

2.7.3.3.6.3　地域別のサブグループ解析

日本人集団と全集団の比較

4553 試験では、人口統計学的特性及びベースライン特性は日本人集団と全集団〔FAS（interim）〕で概ね同様であったが（2.7.3.3.2.2.1 項）、年齢グループ別の被験者の割合及び体重／BMI に差がみられた。年齢の平均値は、日本人集団（61.6 歳）と全集団（56.0 歳）で大きな違いはなかったが、年齢グループ別の分布に違いがあった。全集団と比較すると、日本人集団では 45 歳以上 65 歳未満の被験者は少なく、65 歳以上の被験者は多かった。体重の平均値は、全集団（96.1 kg）と比較して日本人集団（77.8 kg）で低かった。また、BMI の平均値も全集団（34.6 kg/m^2）と比較して日本人集団（29.8 kg/m^2）で低かった。

日本人集団と全集団の差が有効性（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」）及び安全性（有害事象プロファイル）に影響を及ぼすか否かを評価するため、ベースラインで認められた年齢グループ別の被験者の割合及び BMI（いずれも内因性民族的要因）の違いをさらに検討した。体重の差は BMI の差を表すものと考えられるため、BMI の差を検討した〔Consistency report（Module 5.3.5.4）〕。

結論として、ベースラインで認められた日本人集団と全集団の内因性民族的要因（年齢グループ別の被験者の割合及び BMI）の差は 4553 試験（Part 1）の結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼすものではないと判断された。これにより 4553 試験（Part 1）における有効性及び安全性を 1 つの集団からの結果として適切に評価することができる〔Consistency report（Module 5.3.5.4）〕。

4553 試験では、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、中間評価の時点では両集団ともに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（表 2.7.3.3-11）。「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」については、日本人集団におけるセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値は全集団と同様であった。「NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善」については、日本人集団におけるセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値は全集団と比較してやや小さかった。しかしながら、各投与群に含まれる日本人被験者数を考慮すると、この違いは臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

表 2.7.3.3-11　日本人集団と全集団のプライマリーエンドポイントの絶対差：in-trial 観察期間（72 週）〔4553 試験、FAS（interim）〕

	FAS	IMP	Estimate	95% CI
Resolution of steatohepatitis and no worsening of liver fibrosis				
Entire trial population				
N (%) achieving target at week 72				
Sema 2.4 mg	534	68	336 (62.9)	
Placebo	266	44	91 (34.1)	
Difference in responder proportions (%-points) at week 72				
Sema 2.4 mg minus Placebo			28.88	[21.29; 36.47]
Japanese population				
N (%) achieving target at week 72				
Sema 2.4 mg	78	8	49 (63.4)	
Placebo	38	0	13 (34.2)	
Difference in responder proportions (%-points) at week 72				
Sema 2.4 mg minus Placebo			29.77	[10.83; 48.72]
Improvement in liver fibrosis and no worsening of steatohepatitis				
Entire trial population				
N (%) achieving target at week 72				
Sema 2.4 mg	534	68	197 (37.0)	
Placebo	266	44	60 (22.5)	
Difference in responder proportions (%-points) at week 72				
Sema 2.4 mg minus Placebo			14.44	[7.49; 21.40]
Japanese population				
N (%) achieving target at week 72				
Sema 2.4 mg	78	8	29 (37.0)	
Placebo	38	0	11 (28.9)	
Difference in responder proportions (%-points) at week 72				
Sema 2.4 mg minus Placebo			7.50	[-11.10; 26.10]

CI: Confidence interval, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, FAS: Full analysis set for interim, IMP: Subjects with an imputed week 72 assessment, MI: Multiple imputation, N (%): Number and percentage of subjects after imputation. 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. 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.

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」については、このエンドポイントを達成した被験者の割合は両集団ともに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。もう 1 つの検証的セカンダリーエンドポイントである体重の減少率も、両集団ともに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。いずれの検証的セカンダリーエンドポイントについても、日本人集団におけるセマグルチド 2.4 mg 群とプラセボ群の差の推定値は全集団と同様であった〔Consistency report（Module 5.3.5.4）〕。

4296 試験では事後解析が全集団に対して実施された（2.7.3.2 項）が、日本人集団と全集団の比較には事前に規定した解析を使用した。以下の日本人集団のデータに基づく考察では、各投与群における日本人被験者数が少ないため、結果は慎重に解釈すべきである。

4296 試験において、ベースラインで F2 又は F3 の被験者では、72 週時点で肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した割合は、プラセボ群（16.7%）と比較してセマグルチド（1 日 1 回投与）群（0.1 mg 群：22.2%、0.2 mg 群：28.6%、0.4 mg 群：88.9%）で高く（表 2.7.3.3-12）、全集団の結果（0.1 mg 群：40.4%、0.2 mg 群：35.6%、0.4 mg 群：58.9%、プラセボ群：17.2%）と一貫していた。いずれの集団においても、レスポンダーの割合はセマグルチド 0.4 mg（1 日 1 回投与）群で最も高かった。

ベースラインで F2 又は F3 の被験者のうち、NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、日本人集団では、プラセボ群（16.7%）と比較してすべてのセマグルチド（1 日 1 回投与）群（0.1 mg 群：33.3%、0.2 mg 群：42.9%、0.4 mg 群：55.6%）で高かった。各グループにおける日本人被験者数を考慮すると、日本人集団と全集団（0.1 mg 群：49.1%、0.2 mg 群：32.2%、0.4 mg 群：42.9%、プラセボ群：32.8%）との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.3.3-12　日本人集団及び全集団における二値の組織学的エンドポイント－要約：in-trial 観察期間（4296 試験、F2 又は F3 の被験者）

	Sema 0.1 mg OD		Sema 0.2 mg OD		Sema 0.4 mg OD		Placebo	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Japanese population								
Number of subjects	9		7		9		6	
Resolution of Steatohepatitis and no Worsening in Liver Fibrosis								
Week 72 (EOT)								
Yes	2	(22.2)	2	(28.6)	8	(88.9)	1	(16.7)
No	7	(77.8)	3	(42.9)	1	(11.1)	5	(83.3)
Missing	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Improvement in Liver Fibrosis and no Worsening in Steatohepatitis								
Week 72 (EOT)								
Yes	3	(33.3)	3	(42.9)	5	(55.6)	1	(16.7)
No	6	(66.7)	2	(28.6)	4	(44.4)	5	(83.3)
Missing	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Entire trial population								
Number of subjects	57		59		56		58	
Resolution of Steatohepatitis and no Worsening in Liver Fibrosis								
Week 72 (EOT)								
Yes	23	(40.4)	21	(35.6)	33	(58.9)	10	(17.2)
No	31	(54.4)	28	(47.5)	17	(30.4)	43	(74.1)
Missing	3	(5.3)	10	(16.9)	6	(10.7)	5	(8.6)
Improvement in Liver Fibrosis and no Worsening in Steatohepatitis								
Week 72 (EOT)								
Yes	28	(49.1)	19	(32.2)	24	(42.9)	19	(32.8)
No	26	(45.6)	30	(50.8)	26	(46.4)	34	(58.6)
Missing	3	(5.3)	10	(16.9)	6	(10.7)	5	(8.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, EOT: End of treatment.

有効性と同様に、安全性プロファイルについても全体的に日本人集団と全集団で明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.4.5.1.3.2）。以上のことから、全集団の結果を日本人集団に適用し、国際共同試験である 4296 試験及び 4553 試験において、有効性及び安全性を評価することが妥当であることが示された。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項には用量を選択する際に用いたデータを提示する。検討した用量の安全性は Module 2.7.4 で評価している。セマグルチドの薬物動態ならびに選択した有効性パラメータ及び忍容性パラメータにおける曝露－反応解析については Module 2.7.2.3.1 及び Module 2.7.2.3.3 に示し、結論を 2.7.3.4.1 項及び Module 2.5.3 に示す。

2.7.3.4.1　　用量の設定

2.7.3.4.1.1　　セマグルチド 2.4 mg 皮下投与

セマグルチド 2.4 mg 週 1 回皮下投与は実施中の第 3 相試験（4553 試験）における維持用量である。この用量は、第 2 相用量設定試験（4296 試験）における有効性、安全性及び曝露量の総合的な評価に基づいて設定した。また、この用量は、1.0 mg までのセマグルチドの 2 型糖尿病治療薬としての開発プログラム（NN9535）（販売名：オゼンピック）及びセマグルチド 2.4 mg の肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）（販売名：ウゴービ）で得られた膨大なデータにより支持されている。

第 2 相用量設定試験（4296 試験）では、セマグルチド 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg の 1 日 1 回皮下投与を検討した。セマグルチド皮下投与の 2 型糖尿病の治療薬としての開発プログラム（NN9535）で得られた初期のデータから、血漿中セマグルチド濃度の変動により胃腸障害の副作用が増加する可能性が示唆されたため、4296 試験では 1 日 1 回皮下投与を選択した。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、低用量のセマグルチドの 1 日 1 回皮下投与は、投与間隔が短いため、週 1 回皮下投与と比較して薬物動態プロファイルの変動が小さくなることが示唆された。したがって 4296 試験では、セマグルチド濃度の変動を最小限に抑えながら高い曝露量を得るため、1 日 1 回の皮下投与を行った。

その後、セマグルチド 1 日 1 回皮下投与を検討した第 2 相試験（NN9535-4191）及び臨床薬理試験（NN9535-4215）を含むセマグルチドの 2 型糖尿病の治療薬としての開発プログラム（NN9535）で得られたデータからは、週 1 回投与と比較して 1 日 1 回投与で、胃腸障害に対する忍容性が良好であるという仮説は支持されなかった。セマグルチドを 1 日 1 回皮下投与した NN9535-4191 試験では、週 1 回皮下投与した第 3 相試験と比較して、胃腸障害の有害事象が認められた被験者の割合及び胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数が全体的に多かった。

このため、実施中の第 3 相試験（4553 試験）では週 1 回皮下投与を選択した。週 1 回皮下投与は、セマグルチドの薬物動態特性が週 1 回投与に適していること、及び消失半減期が約 1 週間であることから支持される（Module 2.7.2.1.1.3.1）。また、4296 試験に用いた 1 日 1 回投与と比較して 4553 試験における週 1 回投与は、薬剤投与の負担を軽減することが期待された。

4553 試験で週 1 回投与を選択した後、第 2 相用量設定試験（4296 試験）における有効性、安全性及び曝露量の総合的な評価に基づいてセマグルチドの用量を設定した。

4296 試験では、セマグルチド 0.4 mg の 1 日 1 回投与群で肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合が最も高く、安全性プロファイルは許容できるものであった〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.2〕。このことは、セマグルチドの用量と 72 週時点での肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失に対する効果との正の相関を示した探索的な用量－反応解析によりさらに支持された（2.7.3.4.2 項）。

さらに、4296 試験に基づく曝露－反応解析によると、「肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失」を達成した被験者の割合はセマグルチドの曝露量の増加に伴って増加し、重症度を問わない胃腸障害の有害事象が認められた被験者の割合はセマグルチドの曝露量の増加に伴って増加したが、0.1 mg 及び 0.2 mg の曝露量では横ばいで、ほぼ一定であった〔Phase 2（4296）modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 5-10〕。このことから、忍容性プロファイルは許容できるものであり、曝露量範囲のうち低曝露量ではセマグルチド曝露量の増加に伴い効果が高くなることが示された。

したがって、第 3 相試験（4553 試験）には 4296 試験におけるセマグルチド 0.4 mg 1 日 1 回投与後の最高血中セマグルチド濃度（C_{max}）を超えない週 1 回投与を選択することが重要であると考えられた。4296 試験及び 4381 試験に基づく母集団薬物動態モデルにより、セマグルチドの最大曝露量が 0.4 mg 1 日 1 回投与後の曝露量に相当する週 1 回投与を選択した。このモデルから、維持用量である 2.4 mg の週 1 回投与により、定常状態における C_{max} は 4296 試験における 0.4 mg 1 日 1 回投与後の C_{max} と同程度になると予想された〔Phase 2（4296）modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 5-11〕。

セマグルチドの投与中は胃腸障害の発現が認められることから、4553 試験では、胃腸障害の副作用を軽減するため用量漸増法を用いて維持用量に到達させた。4296 試験及び 4381 試験では、用量を 4 週ごとに増量した場合、胃腸障害に対する忍容性は許容できるものであり、セマグルチド皮下投与の 2 型糖尿病治療薬としての開発プログラム（NN9535）及び肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）ならびに GLP-1 受容体作動薬においてこれまでに認められた結果と一貫していた。この経験に基づき、第 3 相試験（4553 試験）では固定用量（0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg）による用量漸増法を用い、16 週後に維持用量である 2.4 mg に達するまで 4 週ごとに増量した。第 3 相試験（4553 試験）に用いた用量漸増法は、肥満症治療薬としてウゴービで承認された用量漸増法と同じであった。

実施中の第 3 相試験（4553 試験）の結果から、72 週時点で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（1 ステージ以上の）改善」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、安全性及び忍容性プロファイルは、GLP-1 受容体作動薬の薬剤クラスで認められるものと一致していた〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Section 6〕。

さらに、4553 試験及び 4296 試験に基づく曝露－反応解析により、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 の消失を達成した被験者の割合及び NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴い増加することが示された（図 2.7.3.4-1 及び図 2.7.3.4-2）。曝露－反応関係はすべてのサブグループで同様と考えられた〔Phase 3（Module 5.3.3.5）Appendix J、Figure 10-14 及び Figure 10-16〕。

種類及び重症度を問わない胃腸障害、嘔吐及び悪心を発現した被験者の割合は、曝露量の増加に伴い増加した。嘔吐については、セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において曝露－反応関係が横ばいになった〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）、Figure 7-6～Figure 7-8〕。

第 2 相試験（4296 試験）及び実施中の第 3 相試験（4553 試験）における有効性、安全性及び曝露量の評価に基づき、4 週ごとの用量漸増法を用いたセマグルチド 2.4 mg は有効な用量であると考えられ、セマグルチドの既知の安全性プロファイルに対する予測できない安全性のシグナルは認められなかったことから（Module 2.7.4）、NASH の推奨臨床用量とした。また、2 型糖尿病治療薬としての開

発プログラム（NN9535）及び肥満症治療薬としての開発プログラム（NN9536）で得られた膨大なデータにより、NASH に対するセマグルチド 2.4 mg の安全性及び曝露量が支持された。

2.7.3.4.2　第 2 相用量設定試験（4296 試験）に基づく用量－反応解析

第 2 相用量設定試験（4296 試験）では、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、組織学的所見に基づく NASH の消失に対する用量－反応関係を検討した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 8.2〕。広範囲の用量での曝露量を得るため、また NASH 患者に最適なセマグルチドの用量設定を裏付けるため、0.1～0.4 mg の用量を選択した。用量－反応関係は E_{max}（最大効果）モデルをロジットスケールに当てはめて検討した〔4296 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.3〕。その結果、セマグルチドの用量と 72 週時点の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失との間に正の相関があることが示された〔4296 試験（Module 5.3.3.1）TFL Figure 14.2.16〕。この結果は、曝露－反応解析の結果とも一致していた〔Phase 2（4296）modelling report（Module 5.3.3.5）〕。

2.7.3.4.3　曝露－反応関係の評価

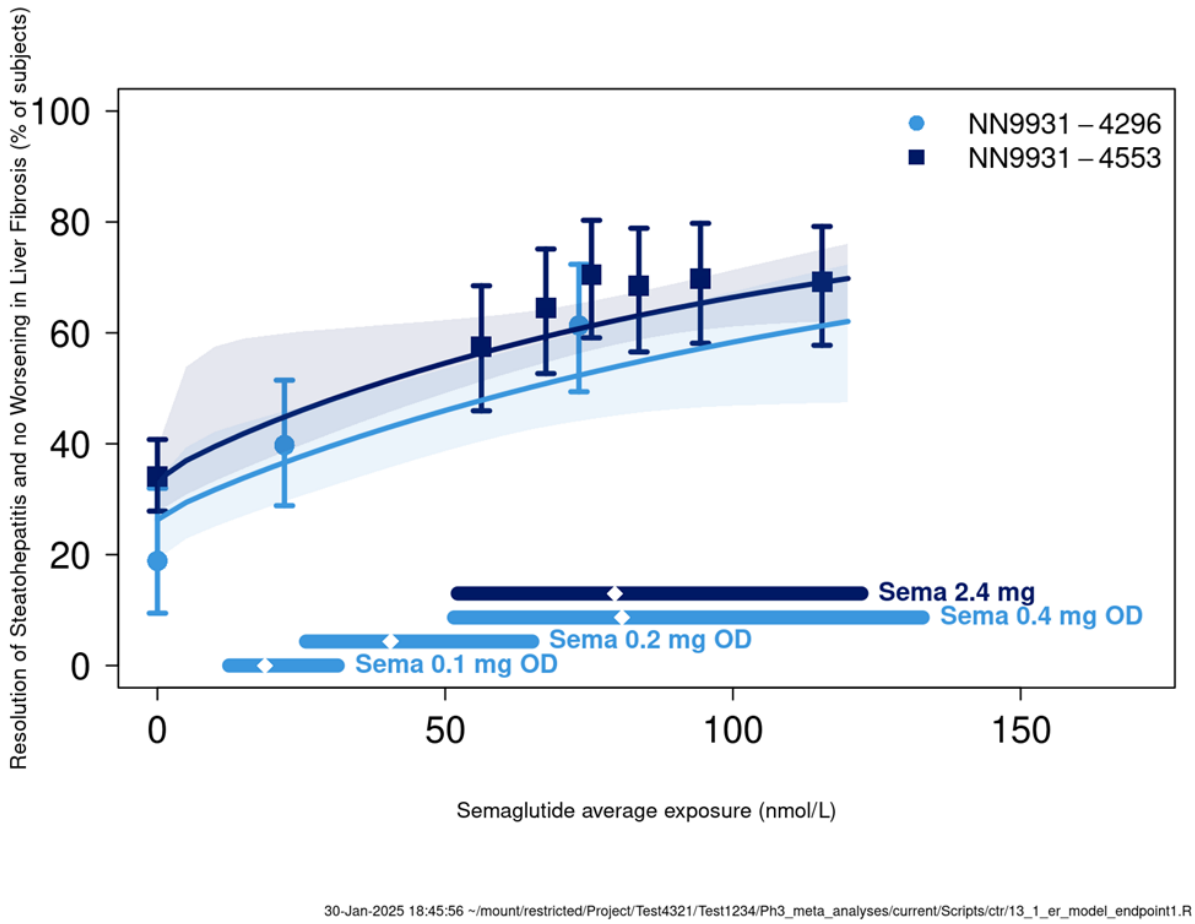
セマグルチド 2.4 mg と有効性エンドポイント及び忍容性エンドポイントとの曝露－反応関係の特徴を明らかにすることを目的として、4553 試験及び 4296 試験のデータに基づいて曝露－反応解析を実施した〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）〕。

本概要には、有効性のプライマリーエンドポイントに関する曝露－反応解析の結果を示し、他の有効性エンドポイント及び忍容性エンドポイントに関する結論を示す。曝露－反応解析の詳細は Module 2.7.2.3.3 に示す。

2.7.3.4.3.1　セマグルチド 2.4 mg

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 の消失を達成した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴い増加した（図 2.7.3.4-1）。曝露－反応関係はすべてのサブグループで同様と考えられた〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Appendix J、Figure 10-14〕。

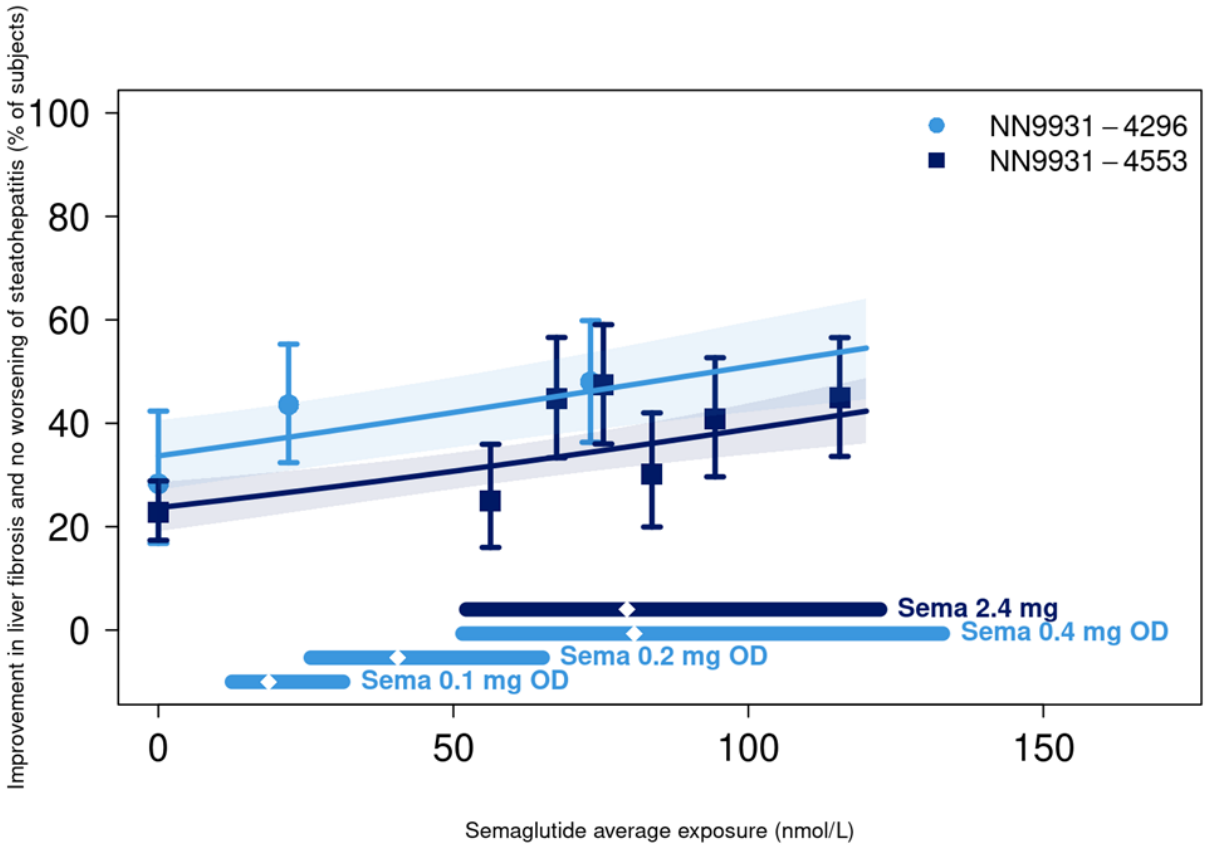
図 2.7.3.4-1　　肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. 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. Data from study 4296 and 4553.

無作為割り付けから 72 週までに NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴い増加した（図 2.7.3.4-2）。曝露－反応関係はすべてのサブグループで同様と考えられた〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Appendix J、Figure 10-16〕。

図 2.7.3.4-2　NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合とセマグルチド曝露量との関係



Sema: Semaglutide, OD: Once-daily administration. 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. Data from study 4296 and 4553.

さらに、無作為割り付けから 72 週までに肝線維化の改善を達成した被験者の割合は、セマグルチドの曝露量の増加に伴い増加した〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.4、Figure 7-3〕。無作為割り付けから 72 週までに肝線維化が悪化した被験者の割合は、[redacted] [redacted] セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において、曝露－反応関係は[redacted]〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.5、Figure 7-4〕。

無作為割り付けから 72 週までの体重の変化率における曝露－反応関係から、体重減少率はセマグルチドの曝露量の増加に伴い増加することが示された〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6、Figure 7-5〕。これは、2 型糖尿病の治療薬（オゼンピック）及び肥満症治療薬（ウゴービ）としての開発プログラムで得られた結果と一致している。

72 週間の投与期間中いずれかの時点で報告された種類及び重症度を問わない胃腸障害、嘔吐及び悪心における曝露－反応関係から、種類及び重症度を問わない胃腸障害、嘔吐又は悪心を発現した被験

者の割合は、曝露量の増加に伴い増加することが示された。嘔吐については、セマグルチド 2.4 mg の曝露量範囲において、曝露－反応関係は横ばいになった〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.7、Figure 7-6～7-8〕。

2.4 mg より低い用量において予測される効果

2.4 mg より低い用量において予測される効果は、セマグルチド 1.7 mg、1.0 mg、0.5 mg、0.25 mg の週 1 回投与により予測される曝露量とそれに基づいて予測される反応（曝露－反応関係）〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Section 8〕に基づき、4553 試験の被験者で以下の 2 つのプライマリーエンドポイントにおいて期待される効果を予測した。

- 72 週時点の肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失
- 72 週時点の NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善

シミュレーションによる曝露－反応関係から、肝線維化の悪化を伴わない NASH の消失を達成した被験者の割合（%）の群間差（セマグルチド－プラセボ）の推定値は、セマグルチド 1.7 mg では 23.4%（95%信用区間：16.8～31.4）、セマグルチド 1.0 mg では 16.1%（95%信用区間：10.3～27.9）、セマグルチド 0.5 mg では 9.5%（95%信用区間：5.2～25.4）、セマグルチド 0.25 mg では 5.6%（95%信用区間：2.7～23）と予測された〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Table 8-2〕。

NASH の悪化を伴わない肝線維化の改善を達成した被験者の割合（%）の群間差（セマグルチド－プラセボ）の推定値は、セマグルチド 1.7 mg では 8.4%（95%信用区間：4.7～12.1）、セマグルチド 1.0 mg では 4.8%（95%信用区間：2.7～6.7）、セマグルチド 0.5 mg では 2.3%（95%信用区間：1.3～3.2）、セマグルチド 0.25 mg では 1.1%（95%信用区間：0.7～1.6）と予測された〔Phase 3（4553）modelling report（Module 5.3.3.5）Table 8-3〕。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 曝露期間

被験者 1197 例が 4553 試験に無作為割り付けされ、うち 1195 例が治験薬の投与を受けた〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.1.2〕。

4553 試験では、72 週の来院を実施した無作為割り付けされた最初の 800 例を中間評価（Part 1）の対象とした。うち 534 例がセマグルチド 2.4 mg 群、266 例がプラセボ群に無作為割り付けされた（表 2.7.3.3-1）。4553 試験の中間評価における予定投与期間は、16 週間の用量漸増期間を含む 72 週間（Part 1）であった（2.7.3.1.3.1.1 項）。4553 試験の Part 1 を完了した被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 93.8%、プラセボ群で 92.1%であった。来院 13（72 週）の時点で投与を継続していた被験者の割合は、セマグルチド 2.4 mg 群で 87.6%、プラセボ群で 80.5%であった。

On-treatment 観察期間における投与期間の中央値は、セマグルチド 2.4 mg 群で 95.3 週間、プラセボ群で 83.1 週間であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.1.11〕。セマグルチド 2.4 mg 群における曝露期間は 69671.7 人・年であった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.1.11〕。

4553 試験は実施中であり、中間解析の対象集団である 800 例には、試験期間が 72 週を超える被験者が含まれる。

2.7.3.5.2 効果の持続

効果の持続は、4553 試験の Part 1 の中間評価（72 週に到達する可能性があった最初の 800 例のデータ）に基づいて、肝酵素値（ALT、AST、GGT）、FibroScan により測定した肝画像指標（肝硬度及び肝脂肪量）及びバイオマーカー（FAST スコア及び ELF スコア）の推移により、評価した。

前述の通り、無作為割り付けされた最初の 800 例には試験期間が 72 週を超える被験者が含まれる。このため、試験期間が 72 週を超える被験者から得られた結果に基づく効果の持続についても示す。効果の持続及び Part 1 で認められた有効性に関するデータは、FDA[34]及び EMA[78]の規制ガイダンスに従って事前に治験実施計画書〔4553 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 9.1.1〕に規定した通り、4553 試験（Part 2）の終了後に再確認する。

肝酵素値の変化量

セマグルチド 2.4 mg による肝酵素値（ALT、AST、GGT）の低下は、無作為割り付け（0 週）から約 36 週まで認められ、この低下は 72 週前後まで維持された（図 2.7.3.3-22）。72 週時の ALT、AST 及び GGT の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-9）。

72 週以降に得られている肝酵素値（ALT、AST、GGT）のデータでも、同様の傾向が認められた〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.91〕。

FibroScan により測定した肝硬度及び肝脂肪量の変化量

セマグルチド 2.4 mg による、FibroScan により測定した肝硬度の低下は、無作為割り付け（0 週）から 72 週前後まで認められた（図 2.7.3.3-16）。72 週時の肝硬度の低下量は、プラセボ群と比較してセマグルチド 2.4 mg 群で統計的に有意に大きかった〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.63〕。

72 週以降に得られている肝硬度のデータでも、同様の傾向が認められた〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.65〕。

セマグルチド 2.4 mg による、FibroScan により測定した肝脂肪量の減少は、無作為割り付け（0 週）から 48 週前後まで認められ、この減少は 72 週まで維持された（図 2.7.3.3-20）。72 週時の肝脂肪量の減少は、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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.78〕。

72 週以降に得られている肝脂肪量のデータでも、同様の傾向が認められた〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.80〕。

バイオマーカー（FAST スコア及び ELF スコア）の変化量

セマグルチド 2.4 mg による FAST スコアの低下は無作為割り付け（0 週）から 72 週前後まで認められた（図 2.7.3.3-27）。72 週時の FAST スコアの低下は、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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.116〕。

72 週以降に得られている FAST スコアのデータでも、同様の傾向が認められた〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.117〕。

セマグルチド 2.4 mg による ELF スコアの低下は無作為割り付け（0 週）から 48 週前後まで認められ、この低下は 72 週まで維持された（図 2.7.3.3-24）。72 週時の ELF スコアの低下は、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〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.106〕。

72 週以降に得られている ELF スコアのデータでも、同様の傾向が認められた〔4553 試験（Module 5.3.3.1）TFL Table 8.2.107〕。

2.7.3.5.3　抗セマグルチド抗体

4553 試験（中間評価）では、セマグルチド 2.4 mg 群に無作為割り付けされた被験者において抗セマグルチド抗体を評価した。セマグルチド 2.4 mg 群の 3 例（0.4%）がベースライン後いずれかの時点で抗セマグルチド抗体陽性となった。抗セマグルチド抗体陽性となった被験者 3 例ではいずれも内因性 GLP-1 と交叉反応する抗体が認められた。抗体価は 15～120 で、中央値は 30 であった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.2.2〕。

一時的に抗体陽性となった被験者はおらず、3 例とも持続的陽性例に分類された。

抗セマグルチド抗体陽性となった被験者の薬物動態データから、抗セマグルチド抗体の産生は血漿中セマグルチド濃度に影響を及ぼさないと考えられた〔Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.3.1、Module 2.7.2.4.1 及び Phase 3a modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.3〕。抗セマグルチド抗体陽性となった被験者の有効性データからは抗セマグルチド抗体の産生がセマグルチドの有効性に悪影響を及ぼす可能性は示唆されなかった〔Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.3.2〕。

全体として、セマグルチド 2.4 mg で認められた低い免疫原性は、肥満症を適応とするセマグルチド 2.4 mg（ウゴービ）、2 型糖尿病を適応とする経口セマグルチド（リベルサス）、2 型糖尿病を適応とするセマグルチド皮下投与（オゼンピック）及び上市されている他のヒト GLP-1 のアミノ酸骨格と高い相同性を有する GLP-1 アナログでの報告と一致している。

以上のように、入手可能なデータからセマグルチド 2.4 mg の免疫原性のリスクは低いことが示唆され、抗セマグルチド抗体が認められた被験者においてもベネフィット／リスク比は良好である。このことは、これまでのセマグルチド皮下投与製剤及び経口投与製剤の使用経験と一致している。詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.3.6　付録

本概要に対する付録は、付録 2.7.3.6.1 及び付録 2.7.3.6.2 として添付した。

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 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. Ozempic® (semaglutide), US Prescribing Information (PI). November 2024.
8. Novo Nordisk A/S. Ozempic ® (semaglutide), EU Summary of product Characteristics (SmPC). 17 Oct 2024.
9. Novo Nordisk A/S. Ozempic ® (semaglutide), JP package insert, version 3. 2024.
10. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (oral semaglutide), US Prescribing Information (PI). 2024.
11. Novo Nordisk A/S. Rybelsus® (semaglutide), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 28 Nov 2024.
12. Novo Nordisk A/S. Rybelsus ® (semaglutide), JP package insert, version 4. 2024.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):511-22.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2020;158(6):1611-25.e12.
27. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65.
28. 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.
29. Younossi ZM, Mangla KK, Berentzen TL, Grau K, Kjær MS, Ladelund S, et al. Liver histology is associated with long-term clinical outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Hepatol Commun. 2024;8(6).
30. 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.
31. 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.
32. Lassailly G, Caiazzo R, Goemans A, Chetboun M, Gnemmi V, Labreuche J, et al. Resolution of Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis With No Worsening of Fibrosis After Bariatric Surgery Improves 15-year Survival: A Prospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024.
33. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (EMA/CHMP/111529/2024). 2024.
34. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Developing drugs for treatment. Dec 2018.
35. 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;77(5):1797-835.
36. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med. 1999;18(15):1905-42.
37. Agresti A. Categorical Data Analysis. 2nd ed. New York ed: John Wiley & Sons; 2002.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.

39. Buzzetti E, Hall A, Ekstedt M, Manuguerra R, Guerrero Misas M, Covelli C, et al. Collagen proportionate area is an independent predictor of long-term outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(9):1214-22.
40. Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theocharidou E, Manousou P, et al. Collagen proportionate area is superior to other histological methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. J Hepatol. 2014;60(5):948-54.
41. Lin H, Lee HW, Yip TC, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. JAMA. 2024;331(15):1287-97.
42. Ratziu V, Francque S, Behling C, Cejvanovic V, Cortez-Pinto H, Iyer J, et al. Artificial intelligence scoring of liver biopsies in a phase II trial of semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. 2024.
43. PathAI. AI-based MASH Scoring: Inc. PathAI; 2024.
44. 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.
45. 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.
46. Sun L, Yin H, Liu M, Xu G, Zhou X, Ge P, et al. Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage? Ann Med. 2019;51(7-8):333-44.
47. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(2):141-8.
48. Lowe D, Sanvictores T, Zubair M, John S. Alkaline Phosphatase: StatPearls, Treasure Islans (FL); 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459201/.
49. Diagnostics SH. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) blood test siemens-healthineers.com: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; 2021.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. Pihlajamäki J, Kuulasmaa T, Kaminska D, Simonen M, Kärjä V, Grönlund S, et al. Serum interleukin 1 receptor antagonist as an independent marker of non-alcoholic steatohepatitis in humans. J Hepatol. 2012;56(3):663-70.
59. Vachliotis ID, Polyzos SA. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Obes Rep. 2023;12(3):191-206.
60. 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.
61. Diehl AM, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 3782018. p. 781.
62. 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.
63. 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.
64. 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).
65. 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.
66. 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).
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9.
71. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. Diabetologia. 2000;43(12):1507-11.
72. Maruish ME, (Ed.). User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.
73. Ware JE Jr SC. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:6.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for chronic non-infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH) Draft (EMA/CHMP/299976/2018). 15 Nov 2018.