



JANIT Forum 2026 Vol.2
2026年9月25日

2. パネルディスカッション (40分)

テーマ：『MASHの治療効果判定について』

- ① MASH病態診断：治療効果判定評価のため適切なNITの組み合わせはどれか
- ② MASH治療介入における治療効果はカットオフで見るべきか、改善で見るべきか

座長：

久留米大学 消化器内科
横浜市立大学 消化器内科

中野 暖
岩城 慶大

パネリスト（順不同）：

日本医科大学 消化器内科
名古屋大学医学部附属病院 消化器内科
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社

新井 泰央先生
伊藤 隆徳先生
小坂 展慶先生
戸ヶ崎 和博先生

NASH病態診断：治療効果判定評価のため 適切なNITの組み合わせはどれか

バイオマーカー

新井先生、小坂先生

画像マーカー

伊藤先生、戸ヶ崎先生



※ここでの主張は、個人の意見を主張するものではありません。
また、企業の立場を示すものでもございません。

NASH病態診断:治療効果判定評価のため 適切なNITの組み合わせはどれか

バイオマーカー
新井先生、小坂先生

画像マーカー
伊藤先生、戸ヶ崎先生

※ここでの主張は、個人の意見を主張するものではありません。
また、企業の立場を示すものでもございません。



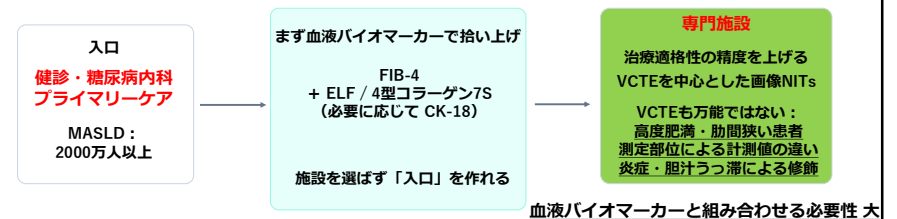
MASH病態診断のための適切なNITの組み合わせは？

① 血液バイオマーカーで拾い上げ ② 画像NITsも用いて治療適格性をさらに確認

中央判定で診断された607症例 (F2以上 n=326)

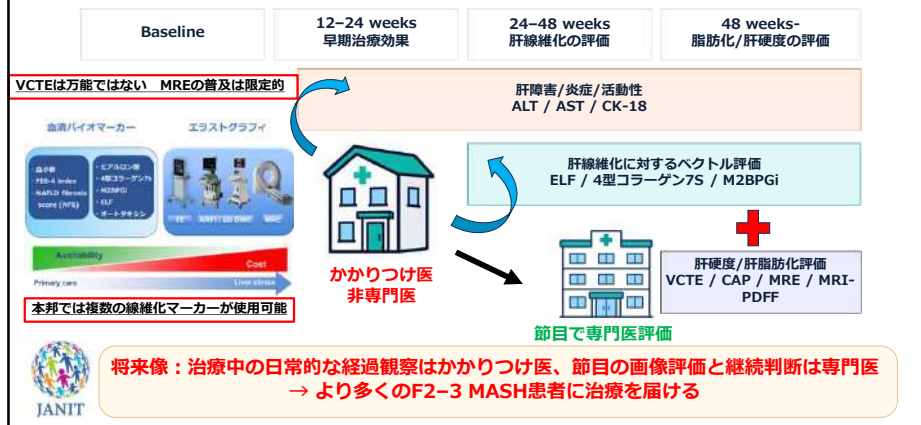
FIB-4-ELFとFIB-4VCTEIは「遜色ない」

Pathway	Sensitivity	Specificity	Low-risk classification	Missed F2+ cases
Age-adjusted FIB-4 → ELF 9.2	80.7%	63.0%	39.5%	63/326 (19.3%)
Age-adjusted FIB-4 → VCTE 8.0	77.3%	75.8%	47.3%	74/326 (22.7%)



MASH治療判定のための適切なNITの組み合わせは？

血液バイオマーカーで治療反応を追い、画像NITsを組み合わせて到達点を確認



NASH病態診断：治療効果判定評価のため 適切なNITの組み合わせはどれか

バイオマーカー
新井先生、小坂先生

画像マーカー
伊藤先生、戸ヶ崎先生

※ここでの主張は、個人の意見を主張するものではありません。
また、企業の立場を示すものでもございません。



テーマ1：
MASH病態診断／治療効果判定評価のため適切なNITの組み合わせはどれか



1 血液NITは「肝臓の指標」ではなく「全身の間接的指標」

GLP-1受容体作動薬もFGF21アナログも、体重・血糖・脂質・全身炎症、そして血小板を大きく動かす。

2 画像は肝の状態を「全肝」で直接定量する

線維化は不均一に分布する。生検のサンプリングエラーを超えて肝全体を評価できるのはMREのみ。血液は最終的に1つの数値ではない。

3 「変化→組織像」をつなぐ最新データは、画像に基づく

- VCTE-LSM $\geq 30\%$ 低下：組織学的改善の同定に有用（pegozafermin 第2b相）
- MRE $\geq 15\%$ 上昇 → 線維化進行／MRI-PDFF $\geq 30\%$ 低下 → 組織学的反応
- 残る最大の問い：NITの改善は、予後改善につながるのか

提案 拾い上げは FIB-4 でよい。効果判定のコアは VCTE-LSM（専門施設では MRE）+ MRI-PDFF / cT1。血液は補助。

※本スライドで示す立場は、討論のため運営側より割り当てられたものであり、演者個人および所属機関・企業の見解を示すものではありません。

FIB-4 はそもそも何を測っているか

$$\text{FIB-4} = \text{年齢} \times \text{AST} \div (\text{血小板} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

肝線維化が改善しなくても、
スコアは改善しうる

ESSENCE（セマグルチド）：効果を最も鮮明に描出したのは硬度
肝硬度高値例のうち、72週時点で 8 kPa 未満へ低下した割合

半数超

セマグルチド群

21%

プラセボ群

規制当局は、すでに「画像の変化量」を代替エンドポイントとして検討している

ResmetiromやSemaglutideの承認根拠でも、
主要な代替エンドポイントは“肝生検による組織学的改善”

Stephan A Harrison et al. *N Engl J Med*. 2024 8;390:497-509
Arun J Sanyal et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099

FDA accepts proposal for reasonably likely
surrogate endpoint for ‘MASH’ all-cause
mortality or liver-related events

[8/27/2025] FDA's Center for Drug Evaluation and Research, Office of New Drugs has accepted a Letter of Intent for the qualification of Liver Stiffness Measurement by Vibration-Controlled Transient Elastography as a reasonably likely surrogate endpoint for clinical trials in adults with non-alcoholic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) with moderate-to-advanced liver fibrosis (scarring).

According to the Letter of Intent, the biomarker can predict risk of all-cause mortality or liver-related events in patients with MASH. MASH is a severe form of metabolic-associated fatty liver disease that develops when fat buildup in the liver causes inflammation and scarring. MASH is a progressive disease that can lead to cirrhosis (severe liver scarring), hepatic decompensation (worsening of liver function), liver cancer, liver transplantation, or death.



2025年FDAが、MASH非肝硬変において
VCTEによる肝硬度低下を
臨床転帰の代替エンドポイントとして扱う提案

The proposed biomarker offers a non-invasive method for assessing liver stiffness; correlates with liver fibrosis severity; may predict clinical outcomes; and may provide a safer, more accessible approach for monitoring disease progression and treatment response.

"This proposal represents an important step toward adopting non-invasive tests in drug development for MASH," said Frank Arana, MD, director of the Division of Hepatology and Nutrition in CDER. "Such non-invasive studies could replace liver histology, which has been the primary way to assess liver injury and repair. However, obtaining histology requires liver biopsy, which is an invasive procedure."

Evaluating new therapies for MASH without requiring repeated liver biopsies could help with trial recruitment, enable representative patient populations, help overcome difficulties in conducting adequately powered trials, and accelerate drug development for patients with this serious liver condition.

This acceptance represents the first step in the Drug Development Tool qualification process, where the company will work with FDA to develop a comprehensive qualification plan for data and validation requirements to support the specific context of use.



MASH治療介入における治療効果はカットオフで見えるべきか、改善で見えるべきか

カットオフ
新井先生、小坂先生

改善
伊藤先生、戸ヶ崎先生

VS

※ここでの主張は、個人の意見を主張するものではありません。
また、企業の立場を示すものでもございません。

JANIT

MASH治療介入における治療効果はカットオフで見るべきか、改善で見るべきか

カットオフ

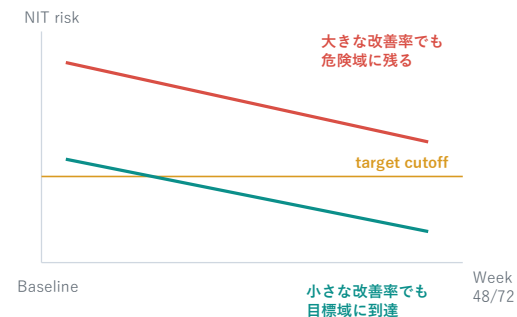
新井先生、小坂先生

改善

伊藤先生、戸ヶ崎先生

※ここでの主張は、個人の意見を主張するものではありません。
また、企業の立場を示すものでもございません。

改善率だけでなく、カットオフ到達での有無で治療効果判定



Aチームの結論

- 1 改善率
= 治療効果のベクトル
- 2 カットオフ
= 残存リスクと治療の継続・終了判断
- 3 最終評価
= 改善 + 目標域到達

治療のゴールを考えた際には、“どれだけ下がったか”だけでなく、“どこまで下がったか”が大事

MASH治療介入における治療効果はカットオフで見えるべきか、改善で見えるべきか

カットオフ

新井先生、小坂先生

改善

伊藤先生、戸ヶ崎先生

※ここでの主張は、個人の意見を主張するものではありません。
また、企業の立場を示すものでもございません。



テーマ2： MASH治療介入における治療効果はカットオフで見えるべきか、改善で見えるべきか

1 カットオフは診断時線維化を予測するために作成

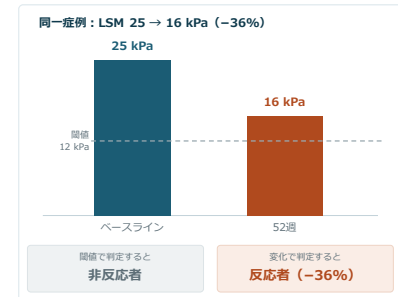
現行の閾値はほぼすべて「生検との一致率を最大化する横断的診断研究」から導かれている。

2 ベースラインの絶対値も重要

LSM 25 → 16 kPa は誰が見ても劇的な改善。だが「12 kPa未満」を基準にすれば非反応者となる。

3 規制と創薬の現場は、すでに変化量で動いている

- AASLD：72週の効果判定を VCTE -30% / MRE -20% と規定
- EFX試験：ELF ≥ 0.5 低下 かつ LSM $\geq 30\%$ 低下 が複合副次評価項目
- LIVERAGE (survodutide 約1,800例)：52週の組織像と約7年の肝イベントを接続

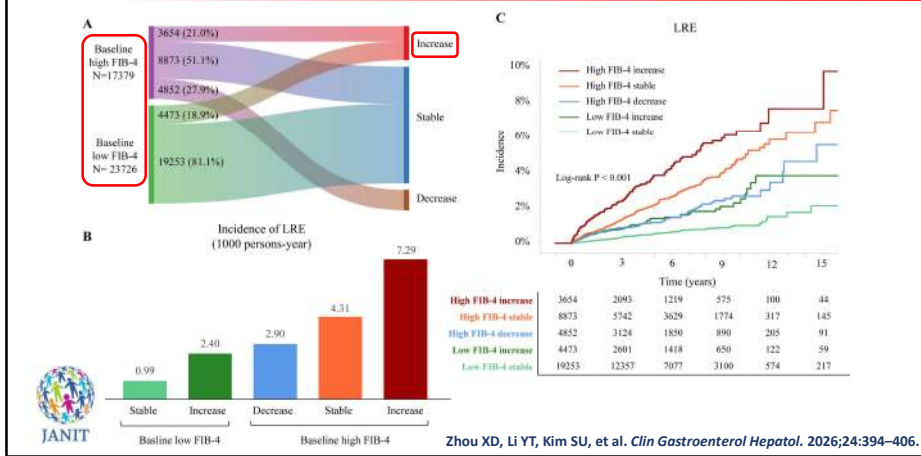


落としどころ 「改善を主、閾値を安全域の確認に使用する」
将来的には NIT $\geq 30\%$ 低下 かつ 閾値クロス の複合定義へ（腫瘍マーカーの考え同様）

※本スライドで示す立場は、討論のため適宜側より割り当てられたものであり、演者個人および所属機関・企業の見解を示すものではありません。



例：MASLDにおけるdynamic FIB-4による予後予測



FIB-4 の「変化」をどう定義したか

Zhou XD, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2026;24:394-406 — MASLD 3コホート・計52,453例

VCTE-Prognosis n = 10,203
肝硬変の進行/退縮

ペア肝生検 n = 1,145
組織学的な線維化の進行/退縮

実臨床 (WRW) n = 41,105
死亡・心血管・肝イベント

ベースライン値によって定義が変わる

ベースライン FIB-4 ≥ 1.3 (高値群)

増加 = $\geq 20\%$ 上昇 / 低下 = $\geq 20\%$ 低下 / それ以外 = 不変
相対変化のみで判定 (3区分)

ベースライン FIB-4 < 1.3 (低値群)

増加 = $\geq 20\%$ 上昇 かつ 1.3 以上に到達 / それ以外 = 不変

相対変化 かつ 閾値クロス (「低下」の区分は通かれていない)
1.29→1.31 や 0.6→0.9 を「増加」と数えないための設計

なぜ 20% か

- restricted cubic spline で 20 / 30 / 40 / 50% を比較
- 10% 程度の小さな変化：臨床的意味に乏しい
- $\geq 60\%$ の大きな変化：該当者が少なく実用に耐えない
- 20% = 予測精度と対象者数の最適トレードオフ
- 整数で、実臨床にそのまま適用できる

20/30/40/50% いずれでも傾向は一致

読み替え 本研究は「相対変化」と「閾値クロス」を併用している。アウトカム側のLSM進行/退縮の定義も同じ構造

※本スライドで示す立場は、討論のため運営側より割り当てられたものであり、演者個人および所属機関・企業の見解を示すものではありません。



