

別添

原発性胆汁性胆管炎に対する治療薬の臨床試験
技術ガイドライン

2023年2月

目次

一、適用範囲	1
二、概要	1
(一) 適応症の特徴	1
(二) 臨床治療の現状及びニーズ	2
三、全体的な考慮事項	3
(一) 対象集団	3
(二) 治療効果評価	3
(三) その他の考慮事項	6
四、臨床薬理学試験	6
五、探索的臨床試験	7
六、検証的臨床試験	8
(一) 一次治療に対する反応性不良または不耐性の患者向け	8
(二) 一次治療の代替として使用される	10
(三) PBC 掻痒症状の緩和に使用される	11
(四) 統計分析に関する考慮事項	12
七、安全性評価	13
八、参考文献	14

原発性胆汁性胆管炎に対する治療薬の臨床試験 技術ガイドライン

一、適用範囲

本ガイドラインは、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis、PBC）に対する治療薬を開発するための技術的な指導を提供することを目的としている。

本ガイドラインは、化学医薬品および治療用生物製剤の医薬品開発に適用されるものであり、推奨事項にすぎない。本ガイドラインを適用する際には、医薬品臨床試験品質管理規範（GCP）、医薬品規制調和国際会議（ICH）、及び国内外で発行されているその他の関連ガイドラインも参照する必要がある。

本ガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識を示しているに過ぎない、強制的な法的拘束力はない。科学的研究の進歩に伴い、本ガイドラインの関連する内容は継続的に改善され、更新されて行く。

二、概要

本ガイドラインは、主に PBC 治療薬の研究開発における臨床試験デザインの主要な懸念事項について説明している。臨床試験デザインまたは統計学的分析に関する一般的な質問は、関連するガイドラインを参照できる。

（一）適応症の特徴

以前は原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis、PBC）として知られていた原発性胆汁性胆管炎は、肝臓を主要な標的器官とする、自己免疫反応により引き起こされる慢性進行性の胆汁うっ滞性肝障害であり、主要な病理変化は、肝内小葉間、主な病理変化は、肝内小葉間胆管の非化膿性炎症であり、最終的には肝線維化および肝硬変に至るが、その病因は完全には解明されていない。主な罹患者は中高年女性で、女性の罹患数は男性の約9倍であった。

PBC は世界的な疾患であり、文献によると、年間罹患率は 0.23~5.31/10 万、有病率は 1.91~40.2/10 万であった。メタアナリシスによると、中国の PBC の有病率は 20.5/10 万と推定された。PBC への認識と臨床診断レベルの向上に伴い、中国における PBC の有病率は上昇傾向にある。

当該疾患は、血清中に高力価の抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibodies、AMA）、胆管系酵素の上昇、および肝臓の特徴的な病理学的変化によって特徴付けられる。大半の患者ではゆっくりと進行する。初期の PBC 患者のほとんどは明らかな臨床症状がなく、一部の患者は徐々に疲労や皮膚のかゆみを発症する可能性があり、疾患が進行するにつれて、胆汁うっ滞および肝硬変に関連する合併症および臨床症状が現れる可能性があり、他の自己免疫疾患にかかった患者は対応する臨床症状を呈する可能性がある。

（二）臨床治療の現状及びニーズ

PBC 治療の目標は、疾患の進行を遅らせ、予防し、逆転させ、臨床結果を改善することである。肝硬変とその合併症の発生率の減少、肝移植の必要性の減少、生存率の向上、生活の質の改善などを含まれている。

ウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid、UDCA）は現在、生化学的指標を改善し、病理学的変化を緩和し、疾患の進行を遅らせることができる PBC の一次治療薬物として世界的に認められている。しかし、患者の約 40%は UDCA 治療に対する反応性が不良である。UDCA に対する反応性不良または不耐性の患者向けに海外で承認されたファルネソイド X 受容体アゴニストがある。

全体として、PBC 治療の分野では治療薬の選択肢が限られており、臨床ニーズが高いである。

三、全体的な考慮事項

医薬品の臨床試験のデザインは、臨床試験の目的に基づいている。

(一) 対象集団

臨床試験における具体的に被験者の選択は、被験薬の意図する臨床的位置づけによって決定される。

現在 UDCA が唯一の一次の標準治療薬である状況では、PBC 患者は UDCA を未使用の未治療患者と UDCA 治療を受けた患者に分けることができる。その中で、UDCA 治療を受けた患者には、UDCA 生化学的反応、反応性不良、および不耐性患者が含まれている。臨床的に、一部の患者における UDCA に対する反応性不良は、UDCA の投与量が不十分であることが原因である可能性があるため、既往 UDCA の治療投与量は非常に重要であり、研究で事前に決定する必要がある。

臨床試験への PBC 患者の登録は、PBC の明確な診断に基づく必要があり、診断基準は国内外の臨床診断および治療基準に準拠しなければならない。臨床試験で選択された集団は、対象集団を代表することができなければならない。PBC 特異的自己抗体（AMA/AMA-M₂、抗 gp120 抗体または抗 sp100 抗体）が陽性者に加えて、PBC 特異的自己抗体がすべて陰性である者を含めることも考慮する必要がある、具体的な割合は臨床疫学的状況に応じて合理的に決定できる。ベースラインで特異的自己抗体が陰性の患者は、明確に診断された肝組織病理学の証拠が必要である。

(二) 治療効果評価

1. 臨床結果評価

治験結果のエンドポイントは、PBC の治療効果を評価する上でハードエンドポイントである。以下事象を含む複合エンドポイントが推奨される：肝硬変代償不全事象（腹水、食道・胃静脈瘤出血、肝性脳症など）、肝細胞がん、肝移植、肝疾患関連死などの事象が発生する。肝硬変のない患者については、肝硬変への進行も含まれている。

肝硬変の臨床結果を評価するために使用される指標には、肝静脈圧勾配（Hepatic Venous Pressure Gradient、HVPG）と肝機能の Child-Pugh スコア、末期肝疾患モデル（Model for End-stage Liver Disease、MELD）スコアの変化が含まれている。

PBC 疾患はゆっくりと進行し、多くの患者は長期間観察しても関連する症状や合併症を発症しない。数年から数十年のプロセスで末期肝疾患に発展する可能性があり、薬が効けば病気の進行をさらに遅らせることになるため、限られた期間内に長期的な臨床結果を研究することが困難である。

2.生化学的評価

二つの生化学的指標、アルカリホスファターゼ（ALP）と総ビリルビンの減少は、自然経過と UDCA 試験で実証されているように、臨床結果の全体的な改善と関連している。

その他の生化学的指標には、肝臓の炎症/損傷に関連するガンマグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）；総胆汁酸、胆汁酸の合成率を反映する胆汁酸の前駆体 C4（7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン）；血清免疫グロブリン M（IgM）などが含まれている。

3.画像評価

磁気共鳴エラストグラフィ（Magnetic Resonance Elastography、MRE）やトランジェント・エラストグラフィ（Transient Elastography、TE）などの非侵襲的手法による肝線維化を評価できる。イメージ指数は十分な疾患固有の検証データが不足していること、肝臓の炎症、胆汁うっ滞、および操作仕様などの要因に大きく影響されるという事実により、イメージ指数は現在、臨床試験における有効性評価を支援する手段として推奨されている。

4.肝臓の病理組織学的評価

疾患の病期とグレードは病理組織学によって評価される。一般的に使用される臨床組織学的評価システムには、Ludwig、Scheuer スコアなどが含まれている。研究で使用する組織学的評価システムの選択は、徹底的な評価の後に行うことを推奨する。

初期の試験では組織学的評価を省略できるが、後期の臨床試験では肝臓の組織学的評価が推奨され、特定の割合の被験者で実施できる。

病理組織学的評価の品質は、生検方法、生検の種類（コア針生検/ウェッジ生検）、穿刺部位、穿刺針のサイズ、病理専門家による病理評価など、多くの要因の影響を受けている。組織学的サンプルの処理品質を確保するために、病理組織標本の標準業務手順書（SOP）に厳密に従う必要がある。病理組織学的評価の違いを減らすために、病理学的読影には中央読影を採用する必要があり、二名以上の肝臓病理専門医が二重盲検読影を行うことが推奨される。肝臓組織病理学的サンプルの SOP は、関連するガイドラインを参照できる。

5.臨床症状の評価

PBC の典型的な症状（掻痒、疲労など）と生活の質の評価が含まれる。臨床試験を設計する際に、状況に応じて検証済みのスケールを選択したり、又は新しい症状評価ツールを開発したりできる。いくつかの一般的な症状評価スケールを以下に示すが、これらのスケールが検証されたことを

意味するものではない。

一般的な痒疹評価スケールには、視覚的アナログスケール（VAS）、数値評価スケール（NRS）、5-D 痒疹スケール、ItchyQoL などがある。痒疹症は睡眠の質に影響を与えるため、睡眠評価に含めることもできる。一般的な生活の質の評価スケールには、SF-36 などがある。

PBC の症状を評価するための具体的なスケールは、PBC-40 スケールであり、疲労、痒疹、全身症状、ムード、社会的機能及び認知機能の 6 つの側面を通じて患者の生活の質を評価し、PBC の臨床研究で広く使用されている。

6.その他

PBC の臨床結果を予測するためのモデルで、UK-PBC スコア、PBC GLOBE スコア、Mayo リスクスコアなどを含む。

（三）その他の考慮事項

従来の臨床研究開発デザインだけでなく、アダプティブデザインなどの斬新なデザインも受け付けている。斬新なデザインを採用する場合は、事前に医薬品監督管理部門に連絡することを推奨する。

多地域臨床試験では、臨床薬理学と臨床実践における種族の違いが安全性と有効性に及ぼす可能性のある影響に注意を払う必要がある。被験者が中国の集団を完全に代表できるようにするため、初期段階でグローバルな研究開発に参加することを強く推奨する。

四、臨床薬理学試験

一般的に臨床薬理試験には、ヒトの忍容性試験、薬物動態（pharmacokinetics、PK）、薬力学（pharmacodynamics、PD）、PK/PD 試験などがある。

ほとんどの PBC 治療薬は長期間投与する必要があるため、薬物の毒性または薬理学的効果によって禁忌とされない限り、反復投与耐性試験における投与時間は、その後の臨床試験の展開をサポートするのに十分でなければならない。

肝臓の代謝または排泄に関与する可能性のある薬物については、研究開発の初期段階で肝機能障害の薬物 PK への影響に関する研究を実施し、その後の臨床試験での合理的な投与計画と用量調整をサポートする必要がある。

医薬品の研究開発の初期段階では、状況に応じて生化学的指標を薬力学的指標と見なすことができ、少量のサンプルと短期間の PK/PD 評価を実施して、薬物の暴露/効果特性を完全に理解し、その後の臨床試験のガイダンスを提供する。

研究開発の初期段階では、例えば、主要な代謝酵素又はトランスポーターの基質、誘導剤又は阻害剤など、薬物廃棄プロセスにおける重要なリンクをターゲットにして、関連するガイドラインを参照しながら、薬物相互作用研究を実施する必要がある。集団の PK 分析は、既知または新たに特定された相互作用の臨床的影響を特徴付け、用量調整の推奨事項を提供することにも役立つ。

女性の PBC の有病率が高いため、初期の試験では性別を考慮し、男性と女性の両方の被験者を登録することが推奨される。

五、探索的臨床試験

ランダム化、二重盲検、対照デザインが推奨される。

前期の PK/PD 評価結果に基づいて複数の投与群を設定することで、薬物の用量効果関係を適切に評価し、その後の投与計画選択の基礎とすることができる。

有効性指標は、検証的臨床試験の一部を参照できる。

研究の期間は、薬物の作用機序、安全性、及び選択した有効性指標に対する予想される効果によって異なる。疾患の経過を改善するための被験薬の場合、通常は 12~24 週間程度。

PBC における癢痒症の症状を緩和するための被験薬の場合、必要に応じて、症状評価ツールの開発と検証を探索段階の重要な内容に含める必要がある。

六、検証的臨床試験

現在の PBC の診断と治療および医薬品開発の状況に応じて、被験薬の臨床的位置付けを「一次治療の置換に」「一次治療に対する反応性不良または不耐性患者向け」「PBC のそう痒症の緩和に使用する」の 3 つのカテゴリーに分けて、それぞれに説明する。

(一) 一次治療に対する反応性不良または不耐性の患者向け

1. 全体的なデザイン

ランダム化、二重盲検、プラセボ又は陽性対照デザイン。現在では、プラセボ対照が一般的に推奨されている。陽性対照が選択された場合、対照薬は十分な有効性の根拠（臨床結果の改善を含む）と許容可能な安全性を持っている必要がある。

UDCA に対する反応性不良な患者については、UDCA の上でロード治療を実施し、UDCA の投与量を試験で事前に決定する必要がある。UDCA に対する不耐性の患者については、被験薬を単剤療法とすること。

2. 被験者

UDCA に対する反応性不良の患者を組み入れ、UDCA 療法に不耐性の患者も同時に組み入れることができる。不耐性の患者は試験では少数派であると予想され、両方の集団での有効性を裏付けるデータが必要である。

選択基準では、UDCA に対する反応性不良の基準を明確に定義する必要がある。例えば、少なくとも 6 か月間の UDCA による治療後、ALP \geq 1.67 倍とする正常上限（upper limit of normal、ULN）、詳細については、関連する臨床診断および治療ガイドラインを参照してください。試験期間中に臨床エンドポイントイベントが発生する可能性は、選択基準の厳しさに大きく依存するため、次の基準が考えられる：少なくとも 6 か月間の UDCA による治療後、ALP \geq 1.67 倍とする ULN、且つ総ビリルビン $>$ ULN。場合によっては、被験者の安全のために総ビリルビンの上限を設定する必要がある。正当な理由がある場合、トランスアミナーゼ、アルブミン、GGT、又は Mayo リスクスコアなどの要件は、UDCA 反応基準に追加されることが可能である。

臨床試験に登録される集団の男女比は、対象集団を代表するものでなければならない。女性の PBC の有病率は男性よりも高いため、臨床試験における女性被験者の実際の募集者数が大部分を占めている可能性があり、異なる性別のサブグループと全体集団間の結果の一貫性を裏付けるデータが必要である。

3.有効性エンドポイント

まず、臨床結果を主要な治療効果のエンドポイントとして、疾患の経過と予後の改善に対する治療薬の効果を検証することが推奨される。肝硬変患者の場合、主要エンドポイントとして臨床結果が推奨される。肝硬変のない PBC 被験者の場合、PBC の有病率が低く、疾患の進行が遅いことを考慮すると、臨床結果のエンドポイントを使用した研究は通常、事象駆動型であり、研究は困難であり、代替エンドポイントは主要有効性エンドポイントとして受け入れられる。代替エンドポイントについては、ALP および総ビリルビン減少（パーセンテージの減少および特定のしきい値以下の減少を含む）を有する被験者の割合について、選択された選択基準と組み合わせて、主要有効性エンドポイントに適切な閾値を設定することが選択

できる。ALP<1.67 倍の ULN 且つ ALP がベースラインから $\geq 15\%$ 低下し、且つ総ビリルビン \leq ULN の標準は許容されている。より厳しい閾値（例えば、正常状態に最も近い閾値）を採用することが推奨され、具体的な閾値は十分なデータ分析に基づいている必要があり、事前に規制当局に相談することを推奨する。選択基準に応じて、トランスアミナーゼ、GGT 及び/又は Mayo リスクスコアの追加要件が主要エンドポイントに追加されることがある。被験薬には、少なくとも 1~2 年の生化学的有効性データが必要である。

現在では、代替エンドポイントと臨床結果との因果関係は完全には確立されていない。したがって、代替エンドポイントで研究される被験薬は、代替エンドポイントの臨床的関連性をさらにサポートするために、副次的エンドポイントの適切な評価を行う必要があり、被験薬による臨床結果エンドポイントの改善の決定的な証拠を引き続き取得する必要がある。プラセボ対照臨床試験で長期的な結果を得ることは困難であり、被験者の利益を確保するために合理的な離脱メカニズムを設定することを推奨する。

副次的有効性エンドポイントは、有効性評価をサポートするための重要な内容であり、副次的エンドポイントの選択にも一定の臨床的関連性が必要である。推奨事項には、臨床結果、生化学的指標、肝臓の線維化/硬度値の非侵襲的イメージング検査、組織学的検査、臨床症状などが含まれるが、これらに限定されない。

（二）一次治療の代替として使用される

1. 全体的なデザイン

被験薬は UDCA に代わるものとして位置付けられており、ランダム化、二重盲検、UDCA を陽性対照とした優越性または非劣性のデザインを実施しなければならない。

現在の PBC の一次治療は長期の投薬が必要であり、被験薬の効果を長期間観察する必要があることから、被験者の権利・利益を保護するために、

一次治療に使用される被験薬は、検証臨床試験を実施する前に、特に UDCA 完全応答者については、初期臨床有効性証拠に関する要求は高くなっている。同時に、試験中に合理的な治療の改善策を設定することが推奨される。

2.被験者

対象集団に未治療の PBC 患者と UDCA 治療を受けた患者の両方が含まれる場合（完全反応と反応性不良を含む）、集団全体における異なる集団の割合を事前に指定することが推奨される。

未治療の患者については、確定した PBC 診断の上で、疾患の異常な肝臓生化学的指標、特に総ビリルビンの上昇を伴うまたは伴わない ALP が存在するべきである。

3.有効性エンドポイント

主要な有効性エンドポイントは臨床結果エンドポイントを選択し、疾患の経過と予後の改善に対する被験薬の効果を検証できる。

臨床結果を主要なエンドポイントとして臨床試験を実施することの長期的、実現可能性、および倫理的課題があることから、有効性エンドポイントとして、治療開始後 1 年以上経過した時点で生化学的反応を示した被験者の割合を許容し、生化学的反応の特定の基準には、臨床結果のエンドポイントの改善に関連する証拠が含まれている必要があり、事前に監督管理機構に相談することが推奨される。同時に、主要なエンドポイントの臨床的関連性をさらにサポートするために、副次的エンドポイント（組織学など）の十分な評価が必要である。

（三）PBC 掻痒症状の緩和に使用される

一部の PBC 患者は、臨床症状の重大な負担を抱えており、通常の意味での疾患経過ではなく、患者の症状を改善するための新しい治療法を開発できる。掻痒症は PBC 患者の約 70%に発生し、生活の質に重大な影響を与えるため、ここでの議論は PBC の掻痒症を軽減するための医薬品開発にの

み焦点を当てている。

試験は一般にランダム化、二重盲検、プラセボ対照デザインであり、PBC 被験者は少なくとも特定の重症度の掻痒症状を持っている必要がある。有効性評価は、直接的な症状を測定するツールに基づいており、通常は患者報告アウトカム（patient-reported outcome、PRO）を用いて、症状の影響を間接的に評価することで補完される。したがって、主要有効性評価指標は、掻痒症の症状を直接評価する標準化され、検証されたツール/スケールに基づく必要がある。サブ指標には、生活の質の評価、睡眠の評価、他の適切なスケールに基づく掻痒症の症状の評価、掻痒症の軽減に関連する薬力学的指標、PBC 関連の肝臓の生化学的指標、および臨床結果エンドポイントの評価が含まることが推奨する。主要な有効性評価には 6 ヶ月ほどかかることがある。

（四）統計分析に関する考慮事項

試験が意図する科学的問題を反映するために、試験をデザインする際に、推定目標を事前に指定すべきである。試験の計画、デザイン、実施、分析、及び解釈は推定目標と一致しなければならない。統計分析（欠測データの取り扱いを含む）は、確立された推定目標に対応し、研究計画で事前に定義して合理性を説明する必要がある。詳細は ICH E9（R1）を参照してください。

PBC 患者を対象とした臨床試験では、治療コンプライアンスの悪化や救急薬の使用などの一般的な併発事象が多く、併発事象ごとに適切な治療戦略を明らかにしなければならない。例えば、救急薬を使用された併発事象については、通常は複合戦略を使用する方が適切であり、特に未治療の患者の治療の設定では、救急薬の使用は治療の失敗と見なされるべきである（主要有効性エンドポイントを最悪のケースとして扱うことに相当）。その他の併発事象については、治療戦略を考えることができ、併発事象発生後も継続して患者の経過観察データを収集し、そのデータを主要分析に用

いる必要がある。これは、併発事象を診療過程の一部に相当する。上記の戦略は、特に主要な有効性エンドポイントが生化学的代替物である場合に実行可能である。

臨床事象のハードエンドポイントについては、併発事象が発生するかどうかに関係なく、最終的な臨床結果を得るために、研究の終わりまで患者を追跡すべきである。完全なフォローアップデータの重要性は、フォローアップを完了していない患者は、すべてのフォローアップを完了した患者と比較して臨床結果に潜在的な違い（追跡不能の理由は結果に関連している可能性があり、無作為でない喪失の可能性を示唆している）があるという事実であり、フォローアップに失敗した患者を打ち切りとして直接扱うことは、重要な情報が見逃し、バイアスが生じる可能性がある。臨床結果の利益を検証する試験中の生検については、フォローアップ中の生検は肝硬変の可能性が高い（例えば、非侵襲的な方法に基づく合図の監視）場合にのみ予定されているため、予定された生検を受けていない患者は臨床エンドポイント事象が発生したと見なされるべきである。

七、安全性評価

原則として、安全性評価に関する共通基準に従うこと。

PBC は長時間連続して服用しなければならないため、安全性観察のために十分な曝露量と曝露時間を確保する必要がある。長期試験には、独立した科学委員会を設置することが推奨される。

臨床試験では、PBC 病勢の変動と薬物性肝障害を区別するために特別な注意を払う必要があり、可能な限り肝組織の検査結果を取得することが推奨される。肝毒性が懸念される薬物については、臨床試験でモニタリング計画を確立する必要がある。

八、参考文献

- 1.EMA. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for chronic non-infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH) Draft.2018.11.15.
- 2.中華医学会肝病学分会.原発性胆汁性胆管炎の診療ガイドライン（2021）.中華内科雑誌.2021.60(12):1024-1037.
- 3.張奉春、王立、帥宗文等.原発性胆汁性胆管炎の診療規範（2021）.中華内科雑誌.2021.60(08):709-715.
- 4.You H, Ma X, Efe C, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022. 16(1): 1-23.
- 5.ZENG N, DUAN W, CHEN S, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia - Pacific region: A systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int.2019.13(6): 788-799.