

# 原発性胆汁性胆管炎の疾患管理 最良実践実現の今とこれから

# 免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthおよびtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

## 座談会参加者：



Palak Trivedi博士

肝臓病研修指導医  
バーミンガム大学 NIHRバーミン  
ガム・バイオメディカル・リサー  
チセンター、英国



Gideon Hirschfield教授

医学教授、  
トロント大学、消化器科内科部門  
カナダ

## 原発性胆汁性胆管炎の治療 現行の診療実践と推奨事項

Palak Trivedi博士

NIHRバーミンガム・バイオメディカル・リサーチセンター  
NIHRバーミンガム・バイオメディカル・リサーチセンター、英国



# PBC：疾患の概要、治療、未充足ニーズ



## PBC<sup>1,2</sup>

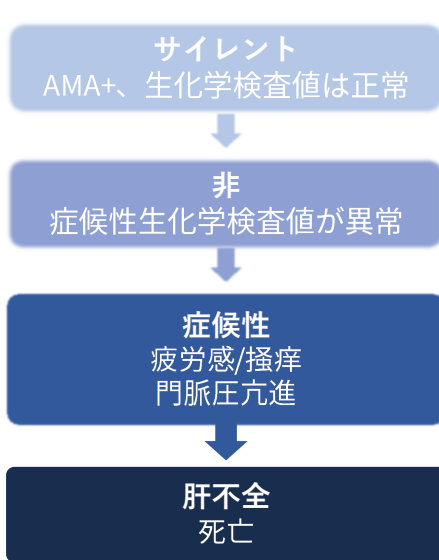
- 脂質性肝疾患
- 特徴は、血中AMAと肝内胆管細胞の破壊
- 症状の異質性の高さ、症候学、臨床経過および治療応答



## 病因論/疫学<sup>1-4</sup>

- 遺伝的素因と微生物的/環境的誘因
- 主に中年女性に多い（女性対男性の比率は10:1にもなる）
- 全世界における年間発生率と有病率はそれぞれ10万人に0.84~2.75人、1.9~40.2人

## PBCの自然史<sup>2,5</sup>



## 治療/未充足ニーズ

### 承認済み一次治療：UDCA<sup>2</sup>

- 血清生化学検査値を下げる
- 疾患の進行を遅らせる
- 無移植生存期間を延ばす

患者の25~40%は  
生化学的応答が不十分

### 二次治療薬：OCA<sup>6,7</sup>

- ファルネソイドX受容体作動薬
- +UDCA（UDCAによる一次治療への応答が不十分な場合）
- 単剤療法（UDCA不耐容の場合）

OCAは非代償性肝硬変患者には禁忌

AMA、抗ミトコンドリア抗体; OCA、オベチコール酸; PBC、原発性胆汁性胆管炎; UCA、ウルソデオキシコール酸。

1. Onofrio FQ, et al. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;15:145-54; 2. Alvaro D, et al. *Liver Int.* 2020;40:2590-601; 3. Lleo A, et al. *Sci Rep.* 2016;6:25906;

4. Trivedi P, Hirschfield G. *Gut.* 2021;70:1989-2003; 5. Al-Harthy N, Kumagi T. *Hepat Med.* 2012;4:61-71; 6. EMA. Obeticholic acid SmPC. 以下で入手可能:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (2022年11月24日アクセス); 7. FDA. Obeticholic acid PI. 以下で入手可能: [tinyurl.com/yeedzw3](https://tinyurl.com/yeedzw3) (2022年11月24日アクセス)。

# PBCの診断と管理：ガイドライン<sup>1-4</sup>



## 診断経路

- AASLDとAPASLは、2つ以上の基準を満たすことに基づいてPBCを診断するよう推奨している
  - 胆汁鬱滞の生化学的証拠;  
AMAまたはPBC特異的ANA;  
組織学的証拠\*
- EASLおよび英国-PBC/BSGでは、胆汁鬱滞、高ALP値・高AMA値という証拠に基づいた診断を推奨している（タイター値 >1:40）\*

肝生検は？



## リスク層別化

- リスク層別化を用いて、どの患者も個人化治療を受けられるようにする
- EASLとUK-PBC/BSGIは、診断時に患者のリスク層別化を推奨している（弾性率計測法、リスクスコア、年齢、性別）
- UDCA奏効評価時のリスク層別化については、4つのガイドラインのどれもが推奨している

どう層別化？



## 治療応答

- サロゲート血清生化学検査項目の応答を治療決定に用いる<sup>5</sup>
- どのガイドラインも、12か月後のUDCA奏効の評価を推奨
- UDCAの奏効の基準は複数あり、さらにリスク算定方式は2通りある（追加基準がある）
- どの算定方式を用いるべきかは、どのガイドラインにも明記されていない

UDCAの奏効：基準、タイミング？

\*ガイドラインには、肝生検が必要となるのは特殊な状況でのみと記載されている。

AASLD、American Association for the Study of Liver Diseases; ALP、アルカリホスファターゼ; AMA、抗ミトコンドリア抗体; ANA、抗核抗体; APASL、Asian Pacific Association for the Study of the Liver; BSG、British Society of Gastroenterology; EAL、European Association for the Study of the Liver; PBC、原発性胆汁性胆管炎; UDCA、ウルソデオキシコール酸。

1. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:145-72; 2. Lindor KD, et al. *Hepatology.* 2019;69:394-419;

3. You H, et al. *Hepatology Int.* 2022;16:1-23; 4. Hirschfield GM, et al. *Gut.* 2018;67:1568-94; 5. Jones DE, et al. *eBioMedicine.* 2022;80:104068.

## 原発性胆汁性胆管炎の 治療動向の理解

Palak Trivedi博士

NIHRバーミンガム・バイオメディカル・リサーチセンター  
NIHRバーミンガム・バイオメディカル・リサーチセンター、英国



# PBC：二次治療としてのOCAのエビデンス



## 実世界データ：OCA12ヶ月治療後



### OCA (FXR作動薬) 1

POISE (NCT01473524) ; 第III相;  
N=216 PBO vs OCA 5~10 mg vs OCA 10 mg  
(1:1:1) ; 12ヶ月

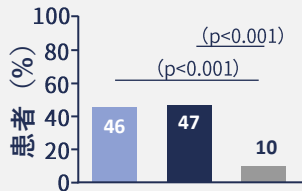
#### 患者

UDCAに対して応答が不十分  
か不寛容

#### 主要評価項目

ALP < 1.67xULN + tbil ≤ ULN +  
ALPが≥15%低下

■ OCA 5~10 mg ■ OCA 10 mg ■ PBO



国	OCA (N)	フィブレート系薬剤 (N)	主な知見
カナダ <sup>2</sup>	64	-	生化学的奏効 (POISE) : 18%; ALP平均値: ↓20%; gGT平均値: ↓59%; ALT平均値: ↓26%; tbil: 安定
スペイン/ポルトガル <sup>3</sup>	120	-	生化学的奏効 (POISE) : 30%; ALP平均値: ↓26%; ALT平均値: ↓37%; tbil平均値: ↓14%
イタリア <sup>4</sup>	191	-	生化学的奏効 (POISE) : 43%; ALP中央値: 32%; ALT中央値: ↓31%; tbil中央値: ↓11%
英国 <sup>5</sup>	259	80	生化学的奏効: 71% (OCA) 、80% (フィブレート系薬剤) ; ALP: OCA ↓30%; フィブレート系薬剤 ↓57% 正規化ALT: OCA 56%; フィブレート系薬剤 33%; tbil: 安定
スペイン <sup>6</sup>	86	250	↓ALP、gGT、ALT; 正規化ALP: OCA 4%; フィブレート系薬剤 45% 正規化ALT: OCA 79%; フィブレート系薬剤 62%

報告頻度の多いAE。治療の中断につながる可能性がある<sup>2-4,6</sup>

AE、有害事象;ALP、アルカリホスファターゼ;ALT、アラントランスアミナーゼ;Bioch、生化学検査;FXR、ファルネソイドX受容体;gGT、ガンマグルトミルトランスフェラーゼ;OCA、オパチコール酸;PBC、原発性胆汁性胆管炎;PBO、プラセボ;tbil、総ビリルビン;UDCA、ウルソデオキシコール酸;ULN、正常値上限。

1. Nevens F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:631-43; 2. Roberts SB, et al. *Hepatol Commun*. 2020;4:1332-45; 3. Gomez E, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:519-30;

4. D'Amato D, et al. *JHEP Rep*. 2021;3:100248; 5. Abbas N, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.038; 6. Reig A, et al. *Am J Gastroenterol* 2021;116:2250-7.



# PBCの二次治療薬としてのPPAR作動薬の有効性と安全性

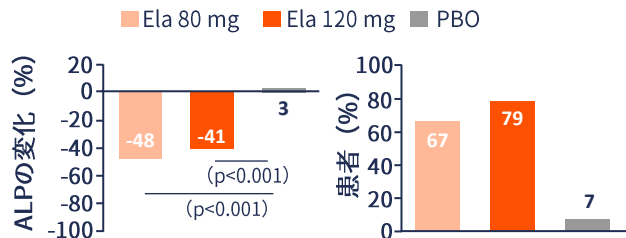


## ラフィブラノール (PPAR $\alpha/\delta$ )<sup>1</sup>

NCT03124108; 第II相; N=45  
PBO vs Ela 120 mg vs Ela 80 mg (1:1:1); 12週

主要評価項目

複合評価項目\*

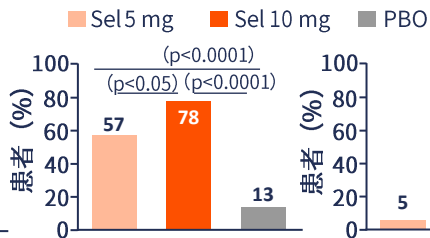


## セラデルパル (PPAR $\delta$ )<sup>2</sup>

ENHANCE; 第III相; N=240  
PBO vs Sel 5 mg vs Sel 10 mg (1:1:1); 52週

主要評価項目：  
複合† 3か月

二次評価項目：  
正規化ALP 治療3か月

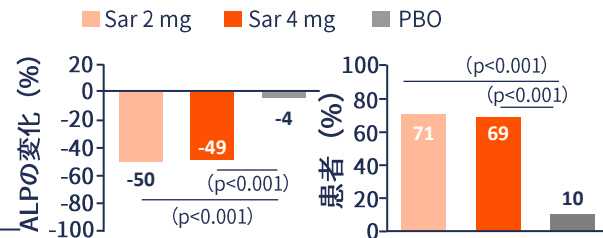


## ログリタザール (PPAR $\alpha/\gamma$ )<sup>3</sup>

EPICS; 第II相†; N=37  
PBO vs Sar 2 mg vs Sar 4 mg ( $\approx$ 1:1:1); 16週

主要評価項目

複合評価項目†  
(事後)



### TRAEs

7% (PBO) ; 13% (Ela 80 mg) ; 33% (Ela 120 mg)

### 重度掻痒

2ポイント (PBO) ; 0ポイント (Ela 80 mgまたは120 mg)

### AEs

軽度～中等度

### Pruritus

13% (PBO) ; 3% (Sel 5 mg) ; 11% (Sel 10 mg)

### TRAEs

30% (PBO) ; 29% (Sar 2 mg) ; 54% (Sar 4 mg)

### 掻痒

掻痒の悪化は認められなかった

\*複合評価項目: ALP <1.67xULN + tbil <ULN + ALP低下割合 >15%; †複合評価項目: ALP <1.67xULN + tbil ≤ULN + ALPが≥15%低下;

‡患者の95%がベースラインと試験全体でUDCAを服用している。AE、有害事象; ALP、アルカリホスファターゼ; Ela、エラフィブラノール; mo、月; PBC、原発性胆汁性胆管炎; PBO、プラセボ; PPAR、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体; pt、患者; Sar、サログリタザール; Sel、セラデルパル; tbil、総ビリルビン;

TRAE、治験薬投与下で発現したAE; UDCA、ウルソデオキシコール酸; ULN、正常値上限。1. Schattendberg JM, et al. *J Hepatol.* 2021;74:1344-54;

2. Hirschfield GM, et al. *Hepatology.* 2020;72(Suppl. 1):LO11; 3. Vuppalanchi R, et al. *J Hepatol.* 2022;76:75-85.

## PBCの個別化治療によって 転帰と患者の生活の質を最適化する

Palak Trivedi博士

NIHRバーミンガム・バイオメディカル・リサーチセンター  
NIHRバーミンガム・バイオメディカル・リサーチセンター、英国



# 症状の異質性に寄与する各変動の大きさ



ALP、アルカリホスファターゼ; ALT、アラニントランスアミナーゼ; AMA、抗ミトコンドリア抗体; AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; gGT、ガンマグルタン  
ルトランスフェラーゼ; NAFLD、非アルコール性脂肪肝疾患。

1. Alvaro D, et al. *Liver Int.* 2020;40:2590–601; 2. Hirschfield GM, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15:929–39;
3. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:145–72; 4. Lindor KD, et al. *Hepatology.* 2019;69:394–419;
5. You H, et al. *Hepatol Int.* 2022;16:1–23; 6. Levy C, et al. *Hepatol Commun.* 2018;2:484–491.