

**Q5: FDA より発出されている薬物性肝障害の評価に関するガイダンス“Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation”はどのような内容でしょうか？**

A5: Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation は、2009 年 7 月 FDA より発出された企業向けガイダンスです。本ガイダンスは規制要件ではないものの、臨床開発における薬物性肝障害(Drug-Induced Liver Injury: DILI)に対する米国規制当局としての推奨事項が示されています。そのため、臨床試験を計画する企業及び研究者の多くが、臨床試験計画の立案、実行、結果の解釈・解析時に参照しています。以下に本ガイダンスに掲載されている“BACKGROUND: DILI(薬物性肝障害の背景)”、“SIGNALS OF DILI AND HY’S LAW(薬物性肝障害のシグナルと HY’S LAW )”及び“CLINICAL EVALUATION OF DILI(薬物性肝障害の臨床評価)”の概略を示します。

**1. BACKGROUND: DILI(薬物性肝障害の背景)**

薬物性肝障害(Drug-Induced Liver Injury: DILI)は、既承認薬の市場からの撤退、使用制限、新薬が安全性に関して承認に至らない場合の最多要因となっています。臨床開発段階においては、症状を伴わない軽微なアミノトランスフェラーゼ上昇(肝細胞障害を反映する代表的な指標)がしばしば認められますが、このシグナルは重度な DILI を引き起こす薬物であっても、そうでない薬物であっても認められることが問題とされています。したがって、重度な DILI を引き起こす薬剤とそうでない薬剤を見分けるアプローチが必要とされており、肝機能(プロトロンビンやその他凝固因子の合成、ビリルビンの代謝)を低下させるような広範な肝細胞障害を引き起こす薬物を可能な限り早期に特定することが重要と考えられています。これまでの経験から、臨床開発段階で適切な検査及び解析を行うことにより、重度な肝細胞障害を引き起こす薬剤を検出できる可能性が示唆されています。

**2. SIGNALS OF DILI AND HY’S LAW(薬物性肝障害のシグナルと HY’S LAW )**

肝細胞障害(アミノトランスフェラーゼ上昇)に加え、肝機能の低下が重要であることが知られており、黄疸を伴う肝細胞障害は予後が悪く、急性肝不全による死亡率は 10～50%であるとされています(Zimmerman 1978, 1999)。また、ビリルビン代謝を損なうような肝細胞障害が予後不良であるという Zimmerman 等の報告は、ここ何年もの間、FDA が重度な肝障害を引き起こす可能性のある薬剤を特定する際に引用され、Hy’s Law と呼ばれています。Hy’s Law ケースの 3 つの要素を以下に挙げます。

1. 薬剤により肝細胞障害が認められる。通常、対照群(肝毒性のない対照群)やプラセボ群と比較して、基準値の 3 倍以上の ALT 上昇又は AST 上昇が高頻度に認められる。
2. 基準値の 3 倍を超えるアミノトランスフェラーゼ上昇が認められる患者において、胆汁うっ滞の初期所見(ALP 上昇)がなかったにも関わらず、基準値の 2 倍を超える総ビリルビン値上昇が認められる。
3. アミノトランスフェラーゼ上昇及び総ビリルビン値上昇の合併について、A 型/B 型/C 型ウイルス性肝炎、急性肝疾患、他の被疑薬など、他の要因がみあたらない。

**3. CLINICAL EVALUATION OF DILI(薬物性肝障害の臨床評価)**

**A) General Considerations(一般的な考慮事項)**

床開発段階の薬剤が重度な DILI に直面する機会は多くありません。早期臨床開発段階で軽度な肝毒

性(アミノトランスフェラーゼの上昇)の発現が上昇した場合、通常、後期臨床開発で肝障害を評価・検出できるようにスクリーニングが強化されます。しかしながら、より重要な点は、観察された軽度な肝毒性が重度な DILI の可能性を示唆しているのか、それとも忍容可能な肝障害を反映しているのかを検討することです。より重度な損傷が認められた場合には、慎重に検査を行い、経過及び転帰を観察すると共に、他の要因を特定するための追加情報を探索することが重要となります。本章では、潜在的な薬剤性肝障害をモニタリング・評価するための 8 つの推奨事項“1. Patients with Liver Abnormalities or Disease(肝異常又は肝疾患を有する患者)”、“2. Detection of DILI(DILI の検出)”、“3. Confirmation(確認)”、“4. Close Observation(慎重な観察)”、“5. Decision to Stop Drug Administration(薬剤投与の中止判断)”、“6. Evaluating Data for Alternative Causes(他の要因を特定するためのデータ評価)”、“7. Follow-Up to Resolution(経過観察)”、“8. Rechallenge(再投与)”が示されていますが、すべての状況で同様に当てはまらないかもしれませんし、がん患者や肝障害を有しているような特別な患者集団では、これら推奨事項を患者集団に合わせて変更するべきとされています。

※各推奨事項の詳細については、参考資料のガイダンス原文を参照ください。

## **B) Research Opportunities(研究の機会)**

肝毒性を有する薬剤に対して、ごくわずかな集団で重度な DILI が認められる一方、その他多くの集団では何も症状が認められない又は忍容可能である理由は明らかになっていません。最近の考察では、肝障害への感受性の検討には遺伝的要因及び後天的要因の両方が重要とされています。また、慎重な観察により、一連の血液検体及び尿検体を合わせて保存する、軽度又は重度な DILI が認められた患者の特徴を探索する、どの程度互いに違いがあるかを把握する、年齢・性別・投与曝露が類似しているにも関わらず症状が何も認められていない集団との違いを把握するための機会を得ることができます。これら一連の検体は、ゲノミック、プロテオーム、メタボロミック手法を用いることで、どのように患者集団が異なっているかを検討すると共に、感受性のある患者を特定するバイオマーカーを探索する研究を行うことができます。

## **C) Case Report Forms(症例報告書)**

すべての臨床試験において、治療下の肝異常を評価するための適切な情報を収集できるようにデザインされた症例報告書を用いるべきとされています。

潜在的な Hy's Law ケースは、薬剤と関連のある未知重篤な有害事象として取り扱われ、速やかに FDA に報告されるべきとされています。

※症例報告書に含めるべき事項の詳細については、参考資料のガイダンス原文を参照ください。

## **D) Interpretation of Signals of DILI or Acute Liver Failure(急性肝不全又は DILI シグナルの解釈)**

次の 2 点“1. Frequency and Magnitude of Liver AT Abnormalities(肝臓アミノトランスフェラーゼ異常の頻度及び重症度)”及び“2. Combined Elevations of Aminotransferases and Bilirubin(アミノトランスフェラーゼ上昇及びビリルビン上昇の併発)”に考慮して、急性肝不全又は DILI シグナルを解釈する必要があります。

※各解釈の詳細については、参考資料のガイダンス原文を参照ください。

## E) Analysis of Signals of DILI (DILI シグナルの解析)

FDA の経験に基づき、肝障害の可能性に関する 5 つの観点からの解析“1. Assessment of Drug Metabolism(薬物代謝の評価)”、“2. Assessment of Liver-Related Adverse Events in Controlled Trials(対照臨床試験における肝関連有害事象の評価)”、“3. Assessment of Liver-Related Adverse Events in the Entire Clinical Trials Database(全臨床試験データベースにおける肝関連有害事象の評価)”、“4. Assessment of Hy’s Law Cases in the Clinical Trials Database(全臨床試験データベースにおける Hy’s Law ケースの評価)”、“5. Overall Assessment of a Drug’s Potential to Cause DILI (DILI を引き起こす可能性の全般的な評価)”を行い、当該解析結果を承認申請(NDA 又は BLA)や治験許可申請(IND)に含めるべきとされています。

※各解析の詳細については、参考資料のガイダンス原文を参照ください。

### 参考資料:

1. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>