

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）ドラッグ・リポジショニングによる難治性小児肝内胆汁鬱滞症の特効薬開発を指向したフェニル酪酸ナトリウムの有効性と安全性の検討を目的とした臨床研究
（英語）Drug-repositioning for development of novel medical therapy for pediatric cholestatic liver diseases

研究開発実施期間：2015年4月1日～2018年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）近藤 宏樹
（英語）Hiroki Kondou

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）近畿大学医学部奈良病院 小児科・講師
（英語）Kindai University Nara Hospital, Department of pediatrics, Associate professor

II 研究開発の概要

肝内胆汁鬱滞は、雑多な疾患を含む症候群である。進行性家族性肝内胆汁鬱滞症 1 型 (PFIC1)、進行性家族性肝内胆汁鬱滞症 2 型 (PFIC2)、アラジール症候群 (AGS) などの難治性肝内胆汁うっ滞を呈する小児疾患には、有効な医薬品が存在せず、肝移植などの外科的療法が施されている。しかしながら、PFIC1 に対しては外科的療法さえも奏功しない。また、PFIC2 では肝移植後の再発例が複数報告されている。従って、小児の難治性肝内胆汁うっ滞症に対する医薬品開発は急務である。本研究グループは尿素サイクル異常症の治療薬であるフェニル酪酸ナトリウムが、肝実質細胞の毛細胆管側膜に発現する胆汁酸トランスポーターの発現量を増強し、利胆作用 (抗胆汁うっ滞作用) を有することを独自に見出している (Hayashi H, Hepatology. 2007, Hayashi H, J Pediatr. 2014)。本研究開発課題では、アンメットメディカルニーズに応えるべく、PFIC1、PFIC2、AGS を対象としたフェニル酪酸ナトリウムの医薬品開発研究を実施した。

1. PFIC2 を対象とした研究

自主臨床研究により、フェニル酪酸ナトリウムが、PFIC2 患者の呈する肝内胆汁うっ滞に著効し、病態の進展を抑制できる可能性を見出している (Hayashi H, J Pediatr. 2014)。本薬剤の PFIC2 に関する薬事承認の取得に向け、以下の取り組みを行った。

➤ 企業からの支援体制の確保

フェニル酪酸ナトリウムの国内製造販売権を有するオーファンパシフィック社の支援を受け、本薬剤のライセンス元の Horizon Pharma 社から治験用薬剤の提供、及び、治験で POC を取得した際に薬事承認申請を行うことについて承諾を得た。

➤ 治験薬の有効性を評価する方法論の開発

治験の真のエンドポイントである肝移植回避生存率に比して、より短期間で治験薬の有効性を評価すべく、新たに評価方法を開発した。具体的には、小児肝疾患を専門とする病理医の先生方にご協力頂き、PFIC2 症例の診断時、肝移植時の病理標本を比較検討し、新たな病理解析 (スコアリング) 方法を確立した。

➤ 治験実施計画書の作成

大阪大学医学部未来医療センターならびに国立成育医療研究センターの支援のもと、研究開発分担者の林らとともに、PMDA 薬事戦略相談、さらに 2 回のフォローアップ面談を受け、医師主導治験の治験実施計画書を策定した。

PFIC2 は超希少疾患であるため、本治験は、新規症例を対象に非対照、非盲検で実施し、疾患自然歴との比較により、治験薬の有効性、安全性を検証する。具体的には、76 週間の投薬を行い、前半の 24 週間で肝組織像の変化 (主要評価項目) 等から有効性・安全性を短期的に検証し、後半の 52 週間で有害事象、肝移植回避生存率 (副次評価項目) 等の評価により、長期安全性・有効性を検討する。本研究開発課題では、当該治験の前半パートを実施し、肝組織像の変化等から治験薬の有効性・安全性を短期的に評価することとした。

➤ 治験の実施 (UMIN000024753)

治験実施計画書の選択基準、除外基準に照らし合わせ、被験者として適切な症例を登録し、2017 年 2 月より治験を開始した。

➤ 健常成人を対象とした薬物動態試験の実施 (UMIN000027674)

PMDA 対面助言の結果、フェニル酪酸ナトリウムの体内動態に関する食事の影響について検討することを要望されたため、健常成人 (10 例) を対象に本薬剤の単回経口投与

試験を食前、食後の用法で実施した（ランダム化クロスオーバー試験）。その結果、食後投与では、食前投与に比べ、最大血中濃度、血中濃度－時間曲線下面積が有意に低下すること、血中からの半減期が延長することが明らかとなった。

本結果を踏まえ、小児の胆汁うっ滞患児を対象としたフェニル酪酸ナトリウムの薬物動態試験のプロトコルを作成した (UMIN000025037)。

2. PFIC1 を対象とした研究

自主臨床研究により、フェニル酪酸ナトリウムが、PFIC1 患者の呈する胆汁うっ滞性の難治性掻痒感に著効する可能性を見出している (Hasegawa Y, Orphanet J Rare Dis. 2014)。本薬剤の服用により、著明な掻痒感の改善が認められ、夜間の睡眠障害が消失したため、患者、ご家族の QOL が著しく改善した。本薬効の薬事承認取得に向けた治験の実施にあたり、痒みの評価が必須となるが、現在までに小児のかゆみを評価する方法論は確立していない。成人疾患における痒みの評価方法は、患者の主観に基づくため、発達遅滞を呈する PFIC1 の痒みの評価への適用は困難である。従って、治験の薬効評価に当たり、小児のかゆみを評価する新たな方法論の開発が必須であるため、以下の取り組みを行った。

➤ 小児肝疾患のかゆみの評価方法の探索 (UMIN000027666)

皮膚科医による臨床診断、臨床所見に基づいたスコアリングなどにより、患児の掻痒の客観的評価方法の開発に着手した。PFIC1 4 症例を対象にフェニル酪酸ナトリウムの介入試験を実施し、各評価方法によるスコアの経時推移を観察している。急性膵炎、下痢を発症し、脱落した 1 例を除き（薬剤との因果関係なし）、全症例でスコアに改善傾向が認められている。本研究成果を踏まえ、治験の試験デザインを決定する。

➤ かゆみのサロゲートマーカーの探索

上記自主臨床研究の血液検体を用い、胆汁酸、オータキシン、ヒスタミン、トリプターゼ、オピオイド、サブスタンス P など、既知のかゆみ関連物質の血中濃度推移を ELISA や LC/MS/MS を用いて評価した。しかしながら、いずれの掻痒因子も PFIC1 の難治性掻痒感との有意な相関は観察されなかった。

3. AGS を対象とした研究

AGS では、臨床所見、遺伝子解析、病理組織学検査などでは確定診断できない症例が存在する。また、本疾患の一部の症例では PFIC と同様に、胆汁うっ滞に伴う難治性掻痒感を患うため、患者、ご家族の QOL は著しく低い。本課題の克服に向け、以下の項目を実施した。

➤ 確定診断を支援する評価系の構築

他疾患での成功事例を踏まえ (Hayashi H, EBioMedicine. 2018)、血球細胞の形態、表現型の差異を用いた診断法の確立に向けた研究を実施した。具体的には、AGS の原因遺伝子を発現する血球細胞を特定し、患者由来の当該血球細胞の形態、表現型が類似疾患患者由来と異なることを確認した。

➤ かゆみのサロゲートマーカーの探索

AGS が呈する掻痒感は、症例間で程度が大きく異なる。胆汁酸、オータキシン、ヒスタミン、トリプターゼ、オピオイド、サブスタンス P など、既知のかゆみ関連物質の血中濃度を ELISA や LC/MS/MS を用いて測定したが、いずれの掻痒因子も AGS 患児の掻痒感の程度との間に有意な相関は観察されなかった。

1 . Development of novel medical therapy for PFIC2

We have already found beneficial effect of sodium phenylbutyrate in patients with PFIC2 (Hayashi H, *Hepatology*. 2007, Hayashi H, *J Pediatr*. 2014). To obtain pharmaceutical approval for the efficacy of this drug, research project described below has been done.

• Design of clinical trial protocol

Clinical trial protocol for development of sodium phenylbutyrate for PFIC2 was designed in collaboration with Dr. Hayashi (Univ. of Tokyo, a collaborator of this project), Osaka University Hospital (Medical center for Translational Research), and National Center for Child Health and Development. The protocol was assessed and approved by PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, and Institutional Review Board in Osaka University Hospital.

• Clinical trial

Based on inclusion criteria and exclusion criteria in the protocol, subjects with PFIC2 were selected and registered. First patient was enrolled in this clinical trial in February, 2017.

2 . Development of novel medical therapy in PFIC1

We have already found that therapy with sodium phenylbutyrate relived intractable itching in patients with PFIC1 and improved quality of life of the patients and their families (Hasegawa Y, *Orphanet J Rare Dis*. 2014). To evaluate the efficacy of this drug in clinical trial to obtain pharmaceutical approval, objective method to evaluate pruritus in pediatric patients with cholestasis is indispensable. However, no such method has been established yet.

• Investigation of intractable itching

To develop method to evaluate intractable itching in pediatric patients with cholestasis, collaborating research with dermatologist was begun. Four patients with PFIC1 have already been enrolled. To obtain reliable conclusion, more patients is scheduled to be enrolled in the next year.

3 . Development of novel medical therapy for pediatric liver diseases with refractory intrahepatic cholestasis including Alagille syndrome

Patients with Alagille syndrome as well as PFIC1 patients suffer from intractable itching associated with cholestasis. Therefore, quality of life of the patients and their families is extremely low. To overcome this problem, novel research project described below has been started.

• Investigation of intractable itching

As described in section of “Development of novel medical therapy in PFIC1”, collaborating research with dermatologist was begun to develop method to evaluate intractable itching in pediatric patients with cholestasis.