

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 近藤 宏樹（近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師）
3. 研究開発の成果

本研究開発では、特に重篤な肝内胆汁鬱滞を呈する小児疾患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) などを対象とした医薬品開発を目標としている。我々は、フェニル酪酸ナトリウムの PFIC2 に対する適応について薬事承認を取得すべく、医師主導型治験の実施に向けた準備を行った。具体的には、オーファンパシフィック社の協力を得て、治験用薬剤を確保した。治験参加患者の登録事前準備のため、『進行性家族性肝内胆汁鬱滞症 (PFIC) に対する医師主導型治験を目的とした、PFIC 診断ならびに診療基準作成のための会議 (PFIC board)』第 1 回会議に参加し、治験参加のための登録情報票の作成を開始した。また、PFIC1、PFIC2 患者同時に疫学調査を行い、PFIC1 型、PFIC2 型患者ともに両アレルに遺伝子変異を有する症例は PFIC2 患者では 13 例 (87 %) であったが、PFIC1 患者では 1 例 (13 %) のみであった。また PFIC2 患者では、15 例中 11 症例で肝硬変、肝不全に進展したために肝移植に至っており、その大部分にあたる 8 例 (8/11, 73 %) が 1 歳未満で肝移植が必要な状態となり手術を施行されていたことが判明した。現在のところ遺伝子変異の形式などに傾向は見当たらなかった。

全国の PFIC2 症例の血液生化学検査値、病理組織像などの情報を収集することにより、PFIC2 の疾患自然歴を整理した。さらに、疾患自然歴の情報を踏まえて、治験実施計画書の骨子を作成し、肝組織像を主要評価項目、肝機能血液生化学検査値を副次評価項目とすることに決定した。その妥当性を判断するため小児消化器病理に精通する国内の病理医による『PFIC2 病理コンセンサス会議』を開催し、PFIC2 の病理組織を供覧し討議を行った。本計画書案について、PMDA 対面助言を済ませ、疑問点について助言を得た。PMDA からは主要評価項目として病理組織像を用いることにも大筋で承認が得られており、6 月のフォローアップ面談の後、治験実施計画書を確定し、治験審査委員会の審査を受ける。本年秋に治験届けを提出し、治験開始を予定している。

PFIC1 の難治性掻痒感に対するフェニル酪酸ナトリウムの適応について薬事承認を取得すべく、医師主導型治験の実施に向けた準備を行った。具体的には、PFIC1 の疾患自然歴を明らかにするため、疫学調査を開始した。また、PFIC1 症例が呈する難治性掻痒感の適切な評価法、すなわち本治験の主要評価項目に資する評価法の同定を目的とする臨床研究を企画した。また、AGS に対するフェニル酪酸ナトリウムの有効性・安全性について検討する臨床研究の実施に向け、研究開発代表者、研究開発分担者が属する各医療機関の症例の把握、臨床所見の整理に努めた。