

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性の肝・胆道疾患に対する治療介入の有効性についてのエビデンス作成のための研究

2. 研究開発代表者：学校法人帝京大学 医学部内科学講座 教授 田中 篤

3. 研究開発の成果：

(本研究の目的) 肝・胆道系の指定難病である原発性胆汁性胆管炎(PBC: primary biliary cholangitis、旧称：原発性胆汁性肝硬変、primary biliary cirrhosis)は慢性胆汁うっ滞性肝疾患であり、患者はしばしば難治性の皮膚掻痒に悩まされるが、従来有効な治療薬が存在しなかった。ナルフラフィン塩酸塩は国内で開発された選択的 κ オピオイド受容体作動薬であり、血液透析患者における掻痒症に対してすでに国内で使用されていたが、PBCを含む慢性肝疾患における皮膚掻痒に対する有効性が国内第3相試験によって示され、2015年に「慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)」という適応症により薬事承認され、PBCの皮膚掻痒に対して使用可能となった。しかし、慢性肝疾患患者全体を対象とした国内第3相試験では十分な数のPBC患者が含まれておらず、PBCにおける有効性はいまだ明らかとなっていない。そこで本研究では、多数例のPBCを対象とし、疾患の進展度やバイオマーカーと有効性との関連を幅広く探索的に検討して、得られた結果を診療ガイドラインに反映させることを目的とする。

(方法) 本研究の研究計画は以下の通りである。

1) 臨床試験の基本デザイン：多施設共同前向き観察研究

2) 対象患者：既存治療で効果不十分な中等度以上の皮膚掻痒感を有するPBC患者

3) 除外基準：

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重度肝障害患者 (Child-Pugh分類グレードC)

その他主治医が本剤の投与を適当ではないと判断した患者

4) 介入方法

「レミッチカプセル」添付文書に従い、常用量であるナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g/日を夕食後または就寝前に経口投与。主治医の判断により 5 μ g/日まで増量可能とする。これらは通常の保険診療の範囲内である。

5) 観察項目

・皮膚掻痒感、およびQOLの評価には、PBCのQOL評価に対する客観的評価尺度として確立され、研究代表者が日本語版を作成し妥当性を検証したPBC-40、およびSF-36、VASの3項目を用いる。

・投与前・投与後に、通常臨床における血液検査に加え3mlの血液を採取して血清を分離し、帝京大学医学部内科学講座において一部を凍結保存するとともに、一部を外部委託して、皮膚掻痒感との関連が示唆されている血清オータキシン値を測定する。

・合わせて投与前・投与後に血算、肝機能検査値、総胆汁酸、IgM、抗ミトコンドリアM2抗体を測定する。

6) 主要評価項目

ナルフラフィン塩酸塩投与開始後3か月時点における皮膚掻痒感およびQOLの改善

PBC-40によるQOL客観的評価をナルフラフィン塩酸塩投与前・投与後に行うことにより、皮膚掻痒感およびQOLの改善効果を検討する。

ただし、PBCに対するナルフラフィン塩酸塩の有効性は既に国内第3相試験によって確認されており、本研究では皮膚掻痒感の改善効果と血清オータキシン値、肝機能検査値、総胆汁酸などとの関連を検討

しながら、サブ解析によってどのような PBC 患者でナルフラフィン塩酸塩の有効性が高いのかを検討する。

(2015 年度の成果) 2015 年度は本研究計画の初年度である。まず、研究開発代表者・分担者の合議により研究計画を立案し、まず所属施設それぞれにおける倫理委員会において本研究計画の審査を申請した。この中で研究計画の微修正を行い、最終的に上記の研究計画として、すべての所属施設において研究計画の承認を得た。これを受け、研究開発代表者・分担者、およびその他研究協力者の所属する各施設において症例登録を開始し、2016 年 5 月現在 10 例の症例登録が終了している。

(今後の予定) 平成 28 年度中に予定数の症例登録を終了し、平成 29 年度中には統計解析および最終結果を得る。これに基づき、「難治性の肝・胆道疾患の調査研究」班と連携して、PBC 診療ガイドラインを改訂する。