

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 木村公則（東京都立駒込病院肝臓内科）

3. 研究開発の成果：ヒトC型肝硬変患者に対する治験薬（PRI-724）の安全性及び有効性を確認するため医師主導治験を実施するにあたりPMDAと事前面談及び対面助言を行い、治験計画届を平成26年5月に提出し、同年9月より患者登録を開始した。治験の目的はHCVに起因する肝硬変患者に対するPRI-724の安全性の確認である。対象患者として、Child A, BのHCV陽性肝硬変症例とし、現行の内科的治療では改善が見込めない患者とした。なお、今回は肝細胞がんの既往例、治療中の方は除外とした。治験実施施設は都立駒込病院単施設で行い、PRI-724の投与法は持続静脈内投与である。投与方法は1週間連続投与し、1週間休薬を1サイクルとし計6サイクル実施する計画とした。目標登録症例数は18名とし、10, 40, 160mg/m²/dayの用量漸増試験とした。また1コホートの内訳としてChild A, B症例を3名ずつ登録することとした。安全性の確認のほか、有効性に関する治験目的として、PRI-724の投与前後による肝生検を実施することで肝線維化の改善度を解析することとした。病理学的評価は3名の肝臓病理医による解析とし、肝予備能、肝機能、線維化マーカーの評価を血液検査で行うこととした。H28年3月の段階で12例のC型肝硬変患者に対してPRI-724を投与し(10mg/m²/day 6例；40mg/m²/day 5例；160mg/m²/day 1例)、現時点では治験薬に関連した重篤な有害事象は認められない。治験薬の有効性は、データ固定前ではあるが、1コホート(10mg投与群)6名の方がPRI-724の投与6サイクルを既に終了しており、投与前後において、肝予備能の指標であるChild分類に着目するとChildB症例2名の方がPT, ALB値が改善していた。これらの2名の方は、現在経口剤の内服を開始し血中HCV-RNAは陰性になっている。2コホート(40mg投与群)は5名の方が終了しており、同様に肝予備能の改善傾向が認められた。これらの結果から、PRI-724の投与が肝機能、特に合成能の改善を誘導することが示唆された。また、投与前後に肝生検を実施しPRI-724の抗線維化治療効果を検討した。4名の方が治療効果評価委員会(委員長：原田憲一金沢大学病理学教授)にて病理学的解析がなされた。また、線維化の改善度を評価するため肝小葉内の線維面積を測定することが行われた。これは肝臓組織を用いて、シリウスレッド染色を行いComputer assisted image analysisの測定系を利用して解析した。今後病理評価委員会で投与前後の肝臓組織を用いてPRI-724の治療効果を検討する予定である。一方、PRI-724の抗線維化作用機序の研究では、HCV-Tgマウスの肝線維化モデル、四塩化炭素および胆管結紮による線維化マウスモデルを利用しPRI-724の抗線維化作用機序を検討した。後者の実験マウスを用いた解析でPRI-724は1)肝星細胞の活性化を抑制する、2)線維化マウスマodelでの肝線維化を有意に抑制する、3)CD11b+Ly-6C+陽性マクロファージを肝臓内に誘導し、MMPを産生することにより線維溶解を生じる、などの知見を得た。これらの結果をまとめEBioMedicine誌(2015)に報告した。