

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業
(英語) Research on Development of New Drugs

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

研究開発担当者 (日本語) 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師 近藤 宏樹
所属 役職 氏名： (英語) Kindai University Nara Hospital, Department of pediatrics, Associate professor, Hiroki Koudou

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 難治性小児肝内胆汁鬱滞症に対するフェニル酪酸ナトリウムの効能追加を目的とした臨床研究
開発課題名： (英語) Clinical trial to develop novel medical therapy for pediatric cholestatic liver diseases

研究開発分担者 (日本語)
順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発達・病態学 非常勤助教 鈴木 光幸
所属 役職 氏名： (英語)
Juntendo University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Assistant professor, Mitsuyoshi Suzuki

研究開発分担者 (日本語)
宮城県立こども病院 総合診療科 科長 虻川 大樹
所属 役職 氏名： (英語)
Miyagi Children's Hospital, Department of General Pediatrics, Manager, Abukawa Daiki

研究開発分担者 (日本語)
久留米大学医学部附属病院 小児科 助教 水落 建輝

所属 役職 氏名: (英 語)
Kurume University School of Medicine, Department of Pediatrics and Child Health,
Assistant professor, Tatsuki Mizuochi

研究開発分担者 (日本語)
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの

所属 役職 氏名: (英 語)
Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Department of Pediatric Hepatology and
Gastroenterology, General manager, Ayano Inui

研究開発分担者 (日本語)
鳥取大学医学部附属病院 小児科 講師 村上 潤

所属 役職 氏名: (英 語)
Tottori University Hospital, Department of Pediatrics, Associate professor,
Jun Murakami

分担研究 (日本語) AGS に対するフェニル酪酸ナトリウムの有効性・安全性の検討、PFIC の特
効薬開発を開発に関する研究

開発課題名: (英 語) Investigation of efficacy and safety of sodium phenylbutyrate in
Alagille syndrome

研究開発分担者 (日本語)
国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 小児科学 講師 別所 一彦

所属 役職 氏名: (英 語)
Osaka University, Graduate school of medicine, Department of pediatrics,
Associate professor, Kazuhiko Bessho

分担研究 (日本語) 本邦における PFIC2 の疫学調査、PFIC の特効薬開発を開発に関する研究の
支援

開発課題名: (英 語) Epidemiological study of PFIC2 and development of novel medical
therapy for PFIC

研究開発分担者 (日本語)
国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 小児科学 特任助教 長谷川 泰浩

所属 役職 氏名: (英 語)
Osaka University, Graduate school of medicine, Department of pediatrics,
Assistant professor, Yasuhiro Hasegawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

1. PFIC2 の特効薬開発に関する研究

・治験実施計画書の作成

実施状況：PFIC2 に対するフェニル酪酸ナトリウムの適応拡大に向け、治験調整医師として、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を受け、研究開発分担者の林らとともに、医師主導型治験の実施体制を整えた。具体的には、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、治験実施計画書を作成した。

マイルストーン：治験実施計画書の作成（100%）

・被験者の登録

実施状況：治験実施計画書の選択基準、除外基準に照らし合わせ、候補者から被験者として適切な症例を登録した。

マイルストーン：被験者登録(目標症例数 6 例)の完了（15%）

・治験の実施

実施状況：本治験は、9 月に大阪大学 IRB 審査を通過し、11 月に PMDA に治験届が受理された。2 月に 1 例目の登録が完了し、治験を開始した。

マイルストーン：被験者登録(目標症例数 6 例)の完了（15%）

2. PFIC1 の特効薬開発に関する研究

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し、患者、及びご家族の QOL が著しく改善することを見出している。本薬剤の PFIC1 に関する薬事承認の取得に向け、医師主導治験の実施体制を整えている。治験の薬効評価に当たり、痒みの評価が必須となるが、現在までに小児の掻痒を評価する方法論は確立していない。新たな方法論開発に向け、PFIC1 の痒みの実態調査を開始した。

・かゆみに関する実態調査

実施状況：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、患者の QOL の客観的評価手法の開発に着手した。既に PFIC1 4 症例での試験を完了した。次年度に、症例数を重ねるとともに、コントロール症例と比較検討することにより、肝疾患に伴う掻痒感の小児での評価方法を確立する。

マイルストーン：治験における主要評価項目の決定（40%）

3. 難治性肝内胆汁鬱滞症の包括的治療法の開発に関する研究

アラジール症候群(AGS)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。

・かゆみに関する実態調査、メカニズム解析

実施状況：PFIC1 と同様の手順により、小児肝疾患に付随する掻痒感の評価法の開発に着手した。

マイルストーン：治験における主要評価項目の決定（20%）

1. Development of novel medical therapy for PFIC2

We have already found beneficial effect of sodium phenylbutyrate in patients with PFIC2. To obtain pharmaceutical approval for the efficacy of this drug, research project described below has been started.

• 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.

• Registration of subjects

Based on inclusion criteria and exclusion criteria in the protocol, subjects with PFIC2 were selected and registered.

• Clinical trial

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. 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.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「フェニル酪酸ナトリウムの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する医師主導型治験について（進捗状況報告）」、口頭、近藤宏樹、林久允、長谷川泰浩、別所一彦、鈴木光幸、乾あやの、第 33 回 日本小児肝臓研究会、2016/7/2、国内。
2. シンポジウム I 「小児消化器病学の将来展望」創薬に向けて～進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する新規治療薬の医師主導治験～、口頭・シンポジスト、近藤宏樹、林久允、長谷川泰浩、別所一彦、鈴木光幸、乾あやの、第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会、2016/9/17、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業
(英語) Research on Development of New Drugs

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

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 助教 林 久允
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Hisamitsu Hayashi

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究開発課題名： (日本語) 臨床研究の被験者として適切な症例を鑑別するための基礎的エビデンスの提供、臨床研究のエンドポイントに資する客観的評価指標の探索
(英語) Acquisition of basic and clinical evidences for design of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 助教 林 久允
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Hisamitsu Hayashi

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：近畿大学医学部奈良病院 近藤宏樹 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Ito S, **Hayashi H**, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusahara H, Saitoh S. Effects of 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with cholestasis and liver fibrosis. *Pediatr Int.* 2016;58(6):506-509.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小児難治性希少肝疾患(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)の診断法、治療法の開発、口頭、**林久允**、第11回トランスポーター研究会（京都大学 宇治キャンパスきはだホール・京都・宇治市）、2016/7/2、国内
2. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)の診断法、治療法について、口頭、**林久允**、第151回お茶の水木曜会（順天堂大学・東京・文京区）、2016/7/14、国内
3. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた診断法・治療法の開発、口頭、**林久允**、第43回日本小児栄養消化器肝臓学会（つくば国際会議場・茨城・つくば市）、2016/9/17、国内
4. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた病態解明と診断・治療法の開発、口頭、**林久允**、第38回胆汁酸研究会（久留米シティプラザ・福岡・久留米）、2016/11/26、国内
5. ドラッグリポジショニングによる小児難治性肝疾患の医薬品開発、口頭、**林久允**、第37回日本臨床薬理学会学術総会（米子コンベンションセンター・鳥取・米子）、2016/12/2、国内
6. ドラッグ・リポジショニングによる難治性小児肝疾患の医薬品開発、口頭、**林久允**、「医師主導治験・臨床研究を通じた医療イノベーション実現に向けて」 「効率的な治験の実施に資するGCPの運用等に関する研究」班シンポジウム（東京医科歯科大学 M&D タワー 鈴木章夫記念講堂・東京・文京区）、2016/3/21、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし