

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) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Clinical study for evaluating the efficacy of intervention in Patients with intractable liver diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine  
Professor Atsushi Tanaka, MD
- 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) PBCの皮膚掻痒に対するナルフラフィン塩酸塩の有効性の探索  
開発課題名： (英語) Evaluation of the efficacy of nalfurafine for pruritus in PBC
- 研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人福島県立医科大学医学部消化器内科学講座  
主任教授 大平 弘正  
所属 役職 氏名： (英語) Fukushima Medical University School of Medicine, Department of  
Gastroenterology, Professor, Hiromasa Ohira
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター  
難治性疾患研究部長 小森 敦正  
所属 役職 氏名： (英語) Director and Division Chief, Department of Treatment for Intractable  
Disease, Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center,  
Atsumasa Komori

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌・代謝内科学  
准教授 阿部 雅則

所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology and Metabology, Ehime University  
Graduate School of Medicine, Associate Professor, Masanori Abe

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

(目的) 肝・胆道系の指定難病である原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) 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  $\kappa$  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 PBC 患者を対象とし、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) 本研究は多施設共同前向き観察研究であり、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 患者を対象とする。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は対象から除外する。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 によって中等度以上の皮膚掻痒感があると判定された患者に対し、通常の保険診療として常用量であるナルフラフィン塩酸塩  $2.5 \mu\text{g}/\text{日}$  を3か月間経口投与する。投与前後で PBC-40、および SF-36、VAS の3種評価尺度により、皮膚掻痒感、および QOL を評価する。あわせて投与前後に肝機能検査値、総胆汁酸、および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。

(結果) 2015年度中に研究計画を立案、研究開発代表者・分担者の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・承認を得た。これを受け、各施設において症例登録を開始し、2017年5月現在40例の症例登録が終了している。このうち28例についての結果を中間解析し、2016年度合同成果報告会 (2017/2/10) において以下の通り報告した。

今回中間解析の対象とした PBC 患者は男性2例・女性26例、平均年齢  $65.2 \pm 14.4$  歳であり、肝硬変症例が2例ふくまれていた。現在の PBC に対する治療内容としては全例にウルソデオキシコール酸が投与されており、ベザフィブラートが併用されていた症例は2例であった。ALP が基準値上限を超えていたのは7例であった。3か月間のナルフラフィン塩酸塩投与により、PBC-40 のかゆみ関連スコアは有意に改善した (投与前 6.58、投与後 5.21 ;  $p=0.011$ ) もの、VAS を用いる評価では有意な改善はみられなかった (投与前 4.65、投与後 3.33 ;  $p=0.069$ )。一方、PBC の自覚症状の一つである乾燥症状は逆に悪化しており (投与前 4.11、投与後 6.53、 $p=0.015$ )、QOL 全体の改善効果は確認できなかった。今回は対照群を置かない単群における検討であり、皮膚掻痒感に対するプラセボ

効果が無視できないことを考えると、ナルフラフィン塩酸塩の有効性はかなり限定的である可能性が示唆された。

(今後の予定) 今後さらに症例を蓄積し、臨床像や胆汁酸、オートタキシンなど血清マーカーとの関連も含め最終的な解析を行って 2017 年度中にはエビデンスを構築し、次回の PBC 診療ガイドラインの改訂に資する予定である。

**Aim:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic disease, frequently resulting in intractable pruritus in patients, and no effective treatment for pruritus has been present. Nalfurafine hydrochloride is a selective  $\kappa$ -opioid receptor agonist developed in Japan, and has been used for pruritus in patients with end-stage renal diseases under hemodialysis. A phase 3 clinical trial demonstrated the efficacy of nalfurafine for pruritus in patients with chronic liver diseases and this drug was officially approved for intractable pruritus in patients with chronic liver diseases. However, the number of patients with PBC was small in this clinical trial and therefore it still remains unclear whether nalfurafine is effective for pruritus in patients with PBC. In this study we aim to clarify whether nalfurafine is really effective for pruritus in patients with PBC.

**Subjects and Methods:** This study is a prospective, multicenter, non-randomized observational study. Patients with moderate or severe pruritus were included. Pruritus at baseline is evaluated using PBC-40, a disease-specific health-related QOL measurement. Nalfurafine was administered for 3 months, and change of pruritus as well as overall QOL was assessed using PBC-40, SF36 and VAS. Moreover, liver chemistry, total bile acids, and autotaxin were measured and the association of these biomarkers with pruritus was evaluated.

**Results:** As of May 2017, 28 patients with PBC (male/female 2/26, age 65.2 +/- 14.4 years old) who had moderate or severe pruritus participated in this study. Two patients had cirrhosis. All patients were treated with ursodeoxycholic acid, and two patients were additionally administered with bezafibrate. Serum alkaline phosphatase value was more than within normal limit in 7 patients. Pruritus score of PBC-40 was significantly improved with 3 months' treatment with nalfurafine (pre 6.58, post 5.21,  $p=0.011$ ) but score of VAS was not significantly changed (4.65, 3.33,  $p=0.069$ ). Meanwhile dryness score was significantly deteriorated (4.11, 6.53,  $p=0.015$ ), and overall HrQOL scores were not affected with nalfurafine. It should be kept in mind that placebo effect might be present with this improvement and therefore the efficacy of nalfurafine was limited in patients with PBC.

**Plan:** We will include more patients and evaluate the association of pruritus with other biomarkers.

### 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 11 件)

1. Tanaka A, Ma Xiong, Yokosuka O, Weltman M, You H, Amarapurkar DN, Kim YJ, Abbas Z, Payawal DA, Chang ML, Efe C, Ozaslan E, Abe M, Mitchell-Thain R, Zeniya M, Han KH, Vierling JM, Takikawa H. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region - Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016-. *Hepatology Int*, 2016 Nov;10(6):909-915.
2. Tanaka A. Anti-mitochondrial autoantibodies – milestone or byway to PBC? *Ann Translational Med.* in press.
3. Kawashima M, Yuki H, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Human Molecular Genetics*, in press.
4. Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gershwin ME. Geoepidemiology and Changing mortality in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol.* 2017 Jun;52(6):655-662.
5. Tanaka A. Bile Acids and Cholestatic Liver Disease 1: Primary Biliary Cholangitis (PBC). In: Tazuma S, Takikawa H, ed. *Bile Acids in Gastroenterology*. Springer, p109-120, 2017.
6. Tanaka A, Gershwin ME. Therapeutic and immunological interventions in primary biliary cholangitis: from mouse models to humans. *Archives of Medical Science*, in press.
7. Tanaka A, Leung P, Young H, Gershwin ME. Toward solving the etiological mystery of primary biliary cholangitis. *Hepatology Communications*, in press.
8. Tanaka A, Gershwin ME. Finding the cure for primary biliary cholangitis - Still waiting. *Liver Int.* 2017 Apr;37(4):500-502. doi: 10.1111/liv.13344.
9. Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S. Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. *PLoS One*.2016, 11, e0146048.
10. Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Komori A, Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsushashi H, Kawakami A, Matsuo H. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis. *Mod Rheumatol*.2016, Sep 30 1-5 [Epub ahead of print]
11. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet*, 2016 Dec 15, 155. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Miura K, Tanaka A, Takikawa H, and Japan-PBC consortium. Assessment of Quality of Life of Japanese Patients with Primary Biliary Cirrhosis Using PBC-40. 25th APASL (2016.2.22, Tokyo).
2. Tanaka A, Hirohara, J, Takikawa H and Japan-PBC consortium. Incidence and predictive factors of decompensating events in primary biliary cholangitis –experiences of 3194 cases in Japan-. The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (2016.4.15, Barcelona).
3. 三浦幸太郎、田中 篤、滝川 一 「日本人 PBC 患者における生活の質の検討」 第 52 回日本肝臓学会総会 (2016.5.19、千葉)
4. Yagi M, Tanaka A, Miura K, Takikawa H. Patient-reported outcomes in Japanese patients with primary biliary cholangitis. 48th APACPH Conference (2016.9.17, Tokyo).
5. 243. Yagi M, Tanaka A, Miura K, Takikawa H. The assessment of subjective symptoms and patient-reported outcomes in patients with primary biliary cholangitis using PBC-40. APDW Kobe (2016.11.3, Kobe).
6. 原発性胆汁性肝硬変の病態における IL-33 の検討, 阿部和道, 高橋敦史, 大平弘正. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/ 5/19, 国内.
7. 原発性胆汁性肝硬変における血清 Cytokeratin-18M30, M65 と病態の関連性, 林 学, 阿部和道, 今泉博道, 岡井 研, 高橋敦史, 大平弘正. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19, 国内.
8. 原発性胆汁性肝硬変患者における腸内細菌叢の変化, 阿部和道, 藤田将史, 林 学, 岡井 研, 高橋敦史, 大平弘正, 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016/11/4, 国内.
9. 自己免疫性肝疾患患者における WFA+M2BP の臨床的意義の検討, 阿部和道, 高橋敦史, 大平弘正, 第 41 回日本肝臓学会東部会, 2016/12/8, 国内.
10. AIH in Asia Pacific, 口頭, Abe M, 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2016/2/21, 国内.
11. 臨床的に急性肝炎様に発症した急性増悪期自己免疫性肝炎の病理学的特徴, 口頭, 阿部雅則、徳本良雄、日浅陽一, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/20, 国内.
12. 当科の PBC における GLOBE スコアと UK-PBC スコアの有用性の検討, 口頭, 吉田理、阿部雅則、日浅陽一, 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016/11/3, 国内.
13. 全身性強皮症を合併した原発性胆汁性肝硬変の臨床病理学的特徴, ポスター, 赤瀬太一、川崎敬太郎、阿部雅則、吉田理、竹治智、村上貴俊、上原貴秀、山口朋孝、宮池次郎、大本昌樹、堀池典生、日浅陽一、恩地森一, 第 58 回日本消化器病学会大会, 2016/11/4, 国内.
14. 無症候性PBCにおける門脈圧亢進症性胃症の合併は症候性進展への危険因子である, ポスター, 竹下英次、山本安則、宇都宮大貴、八木専、有光英治、徳本良雄、廣岡昌史、阿部雅則、池田宜央、日浅陽一, 第 58 回日本消化器病学会大会, 2016/11/4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 田中 篤, 尼崎市難病医療講演会, 自己免疫性肝疾患 ～現状と将来的展望～, 2016/9/18, 尼崎.
2. 田中 篤, 2016 肝疾患コーディネーターMeeting in Ibaraki, 日本肝臓学会から肝疾患コーディネーターへのメッセージ, 2016/11/27, 水戸.
3. 田中 篤, かながわ難病・相談・支援センター医療講演会, 自己免疫性の肝臓病 ～現状と将来的展望～, 2016/12/3, 横浜.
4. 田中 篤, 板橋区難病講演会, 自己免疫性の肝臓病の最新情報, 2017/3/11, 東京.
5. 田中 篤, ラジオ NIKKEI 医学講座, 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の最近の話題 ～病名変更を含めて～, 2017/4/4, 東京.
6. 自己免疫性肝疾患, 大平弘正, 平成 28 年度日本肝臓学会市民公開講座, 2016/7/31, 山形.

(4) 特許出願