

## 研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
C-540	22-308	慶應義塾大学 加藤眞三
<b>題名 (原題/訳)</b>		
<p>Rifaximin-<math>\alpha</math> for liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease (GALA-RIF): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial</p> <p>アルコール関連肝疾患患者における肝線維症に対するリファキシミン-<math>\alpha</math> (GALA-RIF) : 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第2相試験</p>		
<b>執筆者</b>		
Israelsen M, Madsen BS, Torp N, Johansen S, Hansen CD, Detlefsen S, Andersen P, Hansen JK		
<b>掲載誌</b>		
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;8(6):523-532. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00010-9.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID</b>
リファキシミン、 アルコール関連肝疾患、肝線維症		36893774
<b>要 旨</b>		
<p><b>背景:</b> アルコールは世界的に肝臓関連死亡の主要原因である。アルコール関連肝疾患では、腸-肝軸が重要な役割を果たすと考えられている。Rifaximin-<math>\alpha</math> は肝硬変患者の腸管バリア機能を改善し、全身性の炎症を抑制する。我々は、アルコール関連肝疾患患者において、リファキシミン-<math>\alpha</math> の有効性と安全性をプラセボと比較することを目的とした。</p> <p><b>方法:</b> GALA-RIF は、デンマークのオーデンセ大学病院で行われた、医師主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、第2相試験である。参加資格は、現在または過去にアルコールの過剰摂取があり（女性は1日24g以上、男性は1日36g以上のアルコール摂取が1年以上）、生検でアルコール関連肝疾患が証明され、過去に肝不全を起こしたことがない成人（18~75歳）であった。患者は、1日2回リファキシミン-<math>\alpha</math>（550mg）を経口投与する群とプラセボを18ヵ月間投与する群に、無作為に割り付けられた（1:1）。無作為割り付けは4人1組のブロックで行われ、線維化の病期と禁酒度によって層別化された。参加者、治験依頼者、治験責任医師、看護師は無作為化の結果についてマスクされた。主要エンドポイントは、Kleiner 線維化スコアによる、ベースラインから18ヵ月間の治療で少なくとも1つの線維化ステージの組織学的低下であった。また、ベースラインから18ヵ月までに少なくとも1つの線維化病期が進行した患者数も評価した。一次解析はper-protocol 集団とmodified intention-to-treat 集団で行い、安全性はfull intention-to-treat 集団で評価した。per-protocol 集団は、無作為に割り付けられた全患者で、重篤なプロトコル違反を示さず、治療薬の75%以上を摂取し、非服薬（4週間以上の治療中断）による試験からの離脱はなかったものと定義された。介入を少なくとも1回受けた参加者は修正 intention-to-treat 解析に含まれた。本試験はEudraCTに登録されており、登録番号は2014-001856-51である。</p> <p><b>結果:</b> 2015年3月23日~2021年11月10日の間に、過度の飲酒歴があり、肝不全の既往がない1886人の連続患者をスクリーニングし、そのうち136人をリファキシミン-<math>\alpha</math>（n=68）またはプラセボ（n=68）のいずれかに無作為に割り付けた。患者は全員白人（100%）、男性114例（84%）、女性22例（16%）であった。133例（98%）の患者が少なくとも1回の介入を受け、修正 intention-to-treat 解析に組み入れられた。per-protocol 解析では、リファキシミン-<math>\alpha</math> 群54例中14例（26%）、プラセボ群54例中15例（28%）が18ヵ月後に線維化ステージの低下がみられた（オッズ比1-10 [95%CI 0-45-2-68] ; p=0-83）。修正 intention-to-treat 解析では、リファキシミン-<math>\alpha</math> 群67例中15例（22%）、プラセボ群66例中15例（23%）において18ヵ月後に線維化ステージが低下していた（1-05 [0-45-2-44] ; p=0-91）。per-protocol 解析では、線維化病期の増加はリファキシミン-<math>\alpha</math> 群で13例（24%）、プラセボ群で23例（43%）にみられた（0-42 [0-18-0-98] ; p=0-044）。修正 intention-to-treat 解析において、線維化ステージの上昇はリファキシミン-<math>\alpha</math> 群で13例（19%）、プラセボ群で23例（35%）に認められた（0-45 [0-20-1-02] ; p=0-055）。有害事象を発現した患者数（リファキシミン-<math>\alpha</math> 群68例中48例 [71%] ; プラセボ群68例中53例 [78%] ）および重篤な有害事象を発現した患者数（リファキシミン-<math>\alpha</math> 群14例 [21%] ; プラセボ群12例 [18%] ）は、両群間で同程度であった。重篤な有害事象で治療に関連すると判断されたものはなかった。3例の患者が試験中に死亡したが、いずれも治療に関連した死亡ではないと考えられた。</p> <p><b>解釈:</b> アルコール関連肝疾患患者において、リファキシミン-<math>\alpha</math> は肝線維症の進行を抑制する可能性がある。これらの所見は多施設共同第3相試験で確認する必要がある。</p> <p>資金提供 EU Horizon 2020 Research and Innovation Programおよびノボ ノルディスク財団。</p>		