

5-ALA/SFC

その他のミトコンドリア病治療薬

埼玉医科大学小児科

大竹 明

第2回 ミトコンドリア病研究・患者公開フォーラム
TKPガーデンシティPREMIUM神保町

ミトコンドリア病の承認治療薬(海外)

2017年1月現在

治験薬	対象疾患	承認地域	会社名
Raxone(イデベノン)	レーベル病(LHON)	欧州(条件付き)	Santhera Pharmaceuticals

ミトコンドリア病の治験(日本)

2017年1月現在

治験薬#	対象疾患	開発段階	組織・施設
Vatiquinone (EPI-743) (UMIN000010783)	MELAS	臨床試験 フェーズ1	独立行政法人 国立精神・神経医療 研究センター
Vatiquinone (EPI-743) (JapicCTI-132349)	リー脳症	企業治験 フェーズ3	大日本住友製薬
タウリン (UMIN000005592)	MELAS	臨床試験 フェーズ3	川崎医科大学神経内科
タウリン (UMIN000009358)	MERRF	臨床試験 フェーズ2	川崎医科大学神経内科
ベザフィブラート (UMIN000017984)	ミトコンドリア脂肪酸代謝 異常症	臨床試験 フェーズ2/3	島根大学医学部附属病院
ピルビン酸ナトリウム (UMIN000008341)	ミトコンドリア病	臨床試験 フェーズ2	広島大学病院小児科
ピルビン酸ナトリウム (JMA-IIA00093)	ミトコンドリア病	臨床試験(二重盲検法) フェーズ2	久留米大学医学部小児科
L-アルギニン (JMA-IIA00023) (JMA-IIA00025)	MELAS	医師主導治験 フェーズ3終了	久留米大学医学部小児科
SPP-004 (5-ALA/Fe) (JMA-IIA00214)	ミトコンドリア病	医師主導治験 フェーズ2	埼玉医科大学病院
イデベノン (UMIN000017939)	レーベル病(LHON)	臨床試験 フェーズ1/2	兵庫医科大学

ミトコンドリア病の治験(海外)

2017年1月現在

治験薬	対象疾患	開発段階	組織・施設	実施地域
Vatiquinone (EPI-743) (NCT02352896)	リー脳症	企業治験(二重盲検法) フェーズ2終了	Edison Pharmaceuticals Inc	アメリカ
Vatiquinone (EPI-743) (NCT02104336)	ピアソン病	企業治験 フェーズ2中断	Edison Pharmaceuticals Inc	アメリカ
Vatiquinone (EPI-743) (NCT01642056)	ミトコンドリア異 常症ほか	臨床試験 フェーズ2	National Human Genome Research Institute (NHGRI)	アメリカ
Omaveloxolone (RTA408) (NCT02255422)	ミトコンドリア筋 症	企業治験(二重盲検法) フェーズ2	Reata Pharmaceuticals Inc	アメリカ デンマーク
RP103 (NCT02473445)	ミトコンドリア病	企業治験 フェーズ2	Horizon Pharma plc (Raptor Pharmaceuticals Inc)	アメリカ
RP103 (NCT02023866)	リー脳症ほか	企業治験 フェーズ2/3	Horizon Pharma plc (Raptor Pharmaceuticals Inc)	アメリカ
Elamipretide (MTP-131) (NCT02805790)	ミトコンドリア筋 症	企業治験(二重盲検法) フェーズ2	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ
Elamipretide (MTP-131) (NCT02693119)	レーベル病 (LHON)	企業治験(二重盲検法) フェーズ2	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ
KH176 (2016-001696-79)	MELAS MIDDほか	企業治験(二重盲検法) フェーズ2	Khondrion BV	オランダ
GS010 (rAAV2/2-ND4) (NCT02064569) (NCT02652767) (NCT02652780)	レーベル病 (LHON)	企業治験(二重盲検法) フェーズ1/2/3	GenSight Biologics	フランス アメリカ ドイツ イタリア イギリス

ミトコンドリア病の治験(海外)

2017年1月現在

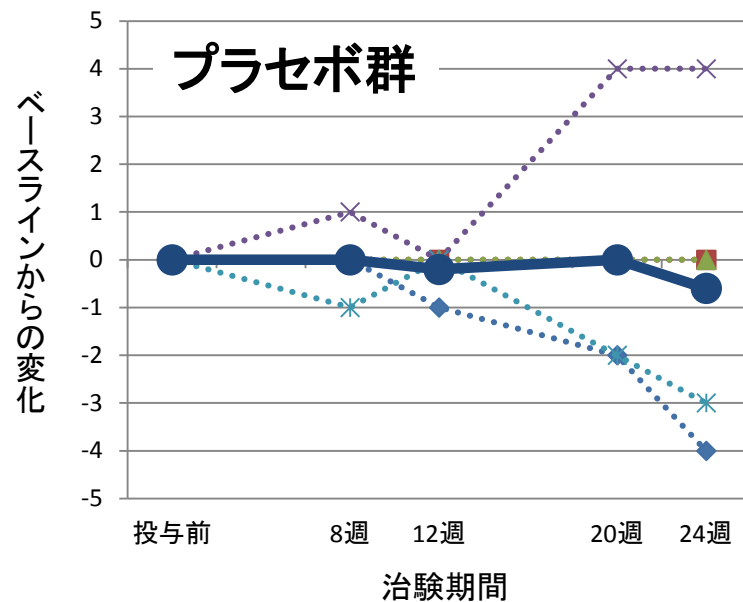
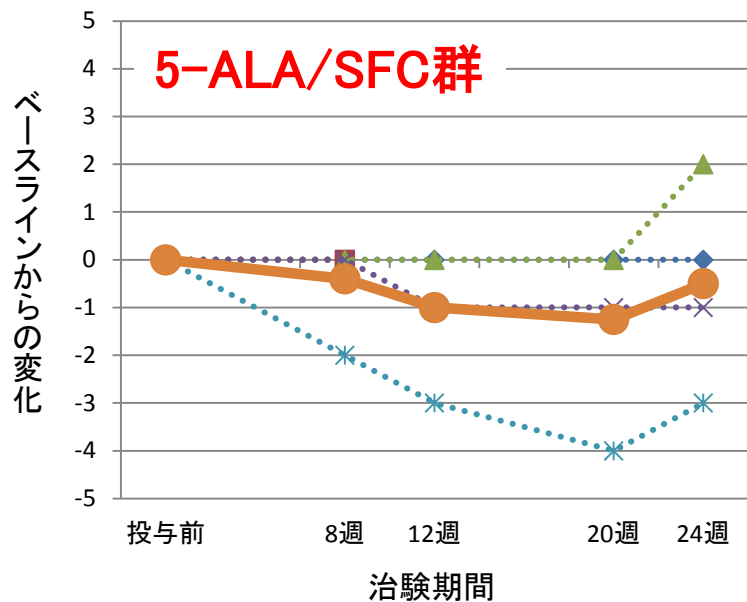
治験薬	対象疾患	開発段階	組織・施設	実施地域
Bezafibrate (ベザフィブラート) (NCT02398201)	ミトコンドリア筋症	臨床試験 フェーズ2	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust	イギリス
scAAV2-P1ND4v2 (NCT02161380)	レーベル病(LHON)	臨床試験 フェーズ1	マイアミ大学	アメリカ
rAAV2-ND4 (NCT01267422)	レーベル病(LHON)	臨床試験 終了	華中科技大学	中国
Metformin (NCT02500628)	ミトコンドリア病(心拍数)	臨床試験 フェーズ2終了	Woodinville Psychiatric Associates	アメリカ
L-アルギニン (NCT01603446)	MELAS	臨床試験 フェーズ2終了	The Hospital for Sick Children	カナダ
L-アルギニン、シトルリン (NCT02809170)	ミトコンドリア病	臨床試験	Tawam Hospital	UAE
Dapagliflozin (NCT01439854)	多発ミトコンドリア機能障害症候群(糖尿病)	臨床試験(二重盲検法)	テキサス大学	アメリカ
Triheptanoin (NCT01379625)	ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症	臨床試験(二重盲検法) フェーズ2終了	オレゴン健康科学大学	アメリカ
Idebenone (NCT00887562)	MELAS	臨床試験(二重盲検法) フェーズ2終了	コロンビア大学	アメリカ
BMSC (NCT03011541)	レーベル病(LHON)ほか眼科領域	企業治験 フェーズ2	MD Stem Cells	アメリカ UAE

KOINOBORI HP より

http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical_trials⁴

乳幼児ミトコンドリア病診断スケール (NPMDS)の 経時的変化からみた 5-ALA/SFCの著効

- 改変NPMDSスコアの減少は症状・機能の改善を示す。
- 5-ALA/SFC群のスコアは**投与開始後、徐々に改善**。
(左グラフ オレンジ線、患者5名の平均)
- プラセボ群のスコアは12週目まで改善せず、**13週目より 5-ALA/SFC を投与、20週目以降に改善**。
(右グラフ 青線、患者5名の平均)



Subjects

*プラセボ群は治験開始から3ヶ月後

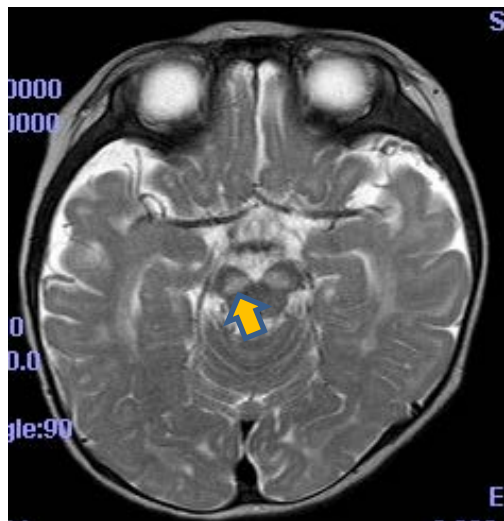
Pt	Sex	DOB	Onset Age	Clinical Dx	MRC Act.	Gene	5-ALA Starting*	現年齢 (ALA内服期間)	2年生存率(%)**
Chiba 4-01	F	2013.9 (Pt1177)	10m	Leigh	I (Fb)		1y10m	3y2m (16m)	48.0
4-02	M	2014.1 (Pt1178)	5m	Leigh	II (M)		1y10m	2y10m (12m)	40.4
Sapporo 5-01	F	2012.12 (Pt1143)	10m	Leigh	IV (M)	<i>Surf1</i>	2y2m	3y11m (21m)	48.0
Niigata 6-01	F	2013.9 (Pt1138)	10m	Leigh	IV (Fb)		1y8m	3y2m (18m)	48.0
Ibaragi 8-01	M	2013.12	1m	Leigh	n.d.	<i>T8993C</i>	2y0m	2y11m ⁺ (5mで中断)	<37.3
Nagoya 2-01	M	2013.6 (Pt 1063)	2m	Leigh	normal (Fb)	<i>T14487C</i>	1y7m	3y5m (22m)	<37.3
2-02	F	2013.11 (Pt 994)	1m	Leigh	I (Fb)	<i>T10158C</i>	1y3m	1y5m ⁺⁺ (2mで中断)	<37.3
Tokyo 7-01	F	2013.5 (Pt1135)	11m	Leigh	I (Fb)	<i>ECHS1</i>	1y11m	3y6m (19m)	49.5
Oita 9-01	M	2013.9 (Pt1231)	2m	Leigh	IV (M)		1y9m	3y2m (17m)	<37.3
Nara 10-01	M	2013.10 (Pt1278)	1y1m	Leigh	I (M)	<i>ND5</i>	1y9m	3y1m (16m)	50.9~ 55.2

**生存率は、Koene et al JIMD 35:737-747, 2012から計算。黒字：プラセボ、茶(赤)字：実薬

+茨城は長期投与試験において治験薬投与中止(2016年5月)。**名古屋2-02は生後17ヶ月(投与開始後2ヶ月)で死亡。

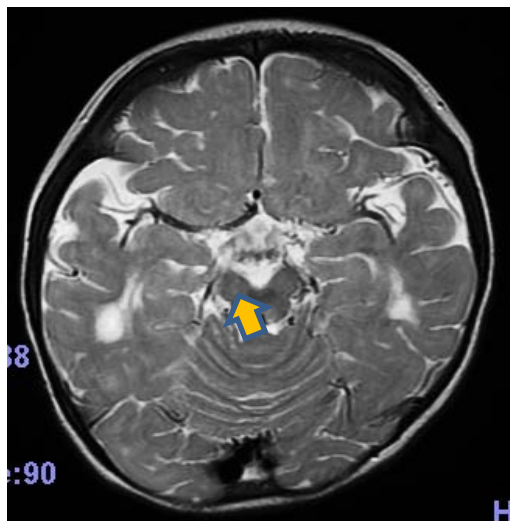
MRI 画像の経時的変化からみた5-ALA/SFCの著効

- 脳幹症状である眼球運動障害が5-ALA/SFC投与で著効した患者さん。
- 脳幹下部両側の橋病変(黄矢印)が著しく改善した。
- 症状、機能改善により確認された5-ALA/SFCの治療効果が、画像上からも確認された症例。
- Leigh脳症で、両側脳幹病変の画像上での消失報告例は無い。



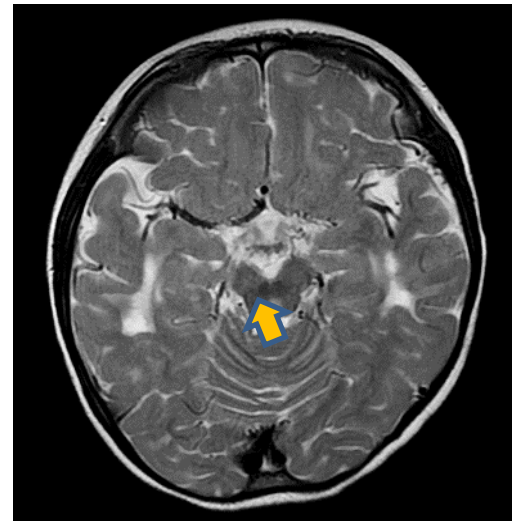
治験開始前

病変部は白く抜けている



5-ALA/SFC 投与
4ヶ月後

病変部が消失



5-ALA/SFC 投与
18ヶ月後

病変部消失が持続

治験課題名	SPP-004のミトコンドリア病を対象とした多施設共同試験(検証試験)
治験の目的	脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象に、5-アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA HCl)及びクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)を投与した際の有効性及び安全性を検討する。
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	脳神経症状を中心とするミトコンドリア病
選択基準	<p>次の基準を全て満たす日本人患者を本治験の対象とする。</p> <p>1) 下記の「Leigh脳症の臨床所見」の疑い例を示す3つの基準を全て満たすこと。なお、診断に際しては、ビタミンB1欠乏症、メチルマロン酸血症・グルタル酸血症1型などの有機酸代謝異常症などLeigh脳症と同様の臨床所見を呈する疾患の鑑別を行うこと(村山班診断基準疑い例 ∴ MELAS/Leigh overlapも含む)</p> <p>① 進行性の中樞神経症状を有する</p> <p>② 脳幹および(あるいは)大脳基底核の症状を呈する</p> <p>③ 画像あるいは病理検査にて脳幹および(あるいは)大脳基底核の対称性壊死性病変を認める*</p> <p>*大脳基底核、脳幹に脳CTで低吸収域、脳MRIのT2およびFLAIR画像検査で高信号域を両側対称性に認める。あるいは、病理検査で基底核、視床、脳幹、歯状核、視神経に多巣性で対称性の病変を認める。</p> <p>1) 同意取得時の年齢(月齢)が3ヶ月以上(成人も含む)の患者(早産児の場合は修正月齢にて取り扱う)</p> <p>2) 本人からの文書同意取得が可能な患者。ただし、同意取得時の年齢が20歳未満の場合は、本人の文書によるアセントの取得及び代諾者(親権者または後見人)の文書同意取得が可能な患者</p>

除外基準	<p>次の基準に一つでも該当する患者は本治験の対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ミトコンドリア病のうち心筋症の患者 2) 重篤な心機能、腎機能障害を有する患者 3) 敗血症を合併している患者 4) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者 5) 治験薬の成分に過敏症の既往歴を有する患者 6) 同意取得前12週間以内に他の治験に参加した患者 7) その他、治験責任(分担)医師が本治験参加に不適當であると判断した患者
目標症例数	30～40例(※検討中)
治験薬	<p>5-ALA HCl: 1カプセル中に5-ALA HClを25mg含有するカプセル剤</p> <p>SFC: 1カプセル中にSFCを39.22mg含有するカプセル剤</p>
用法・用量	<p>5-ALA HCl及びSFCを別表に示す投与量及び投与回数に従い経口又は経管投与する。なお、カプセルが服用できない場合は、投与時にカプセル内容物を用時溶解する。</p>
投与期間	48週間

併用禁止薬	<p>5-ALA HClを含有する医薬品（「アラグリオ内用剤1.5g」、「アラベル内用剤1.5g」）</p> <p>鉄を含有する医薬品（「フェロミア錠50mg」、「フェロ・グラデュメット錠105mg」ほか）</p> <p>MELAS又はMELAに対する治験が実施されたあるいは実施中の医薬品（タウリン、EPI-743、アルギニン、ピルビン酸ナトリウム）</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>1)主要評価項目</p> <p>The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) Section I～III</p> <p>2)副次評価項目</p> <p>①生命予後、②NPMDS Section I～IV、③血中FGF21値、④体重、⑤身長、⑥頭囲、⑦血中GDF-15値、⑧皮膚線維芽細胞における呼吸鎖酵素複合体活性（同意が得られれば）、⑨画像上の改善</p> <p>3)その他</p> <p>呼吸器離脱期間（※評価するか検討中）</p> <p>脳卒中発作回数（治験開始前に脳卒中発作症状を有する被験者のみ）</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、副作用</p>

検証試験は2017年7~9月開始予定です。

一人でも多くの患者さん (Leigh, Leigh/MELAS overlap) の参加をお待ちします。