

日本医療研究開発機構 (AMED)採択課題

① 研究課題
ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—

② 研究開発代表者
 古賀靖敏、久留米大学・医学部・小児科・教授
 2015-2020年に渡る研究となります

研究概要

③ 対象疾患名
ミトコンドリア病 (MELAS、Leigh脳症、Kearns-Sayre症候群など)

④ 対象患者数：国内約2000人、全世界で約50万人

⑤ 疾患の概要
 ミトコンドリア病は、遺伝的異常により生命維持に必要なATPを充分作ることが出来ず、種々の臓器障害を来す希少難病である。有効な治療法開発は未だ世界でも成功していない。

Nat Rev Dis Primers, 2016 Oct 20;2:16080.

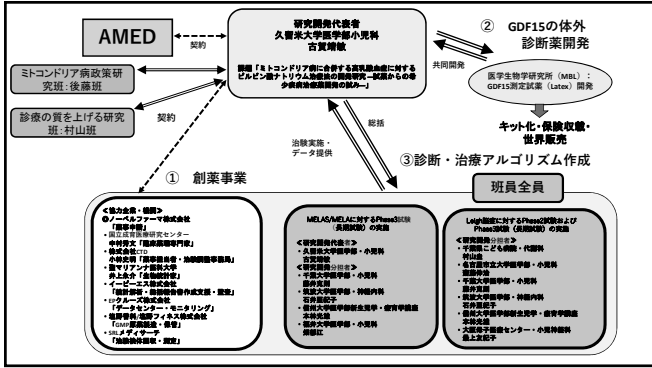
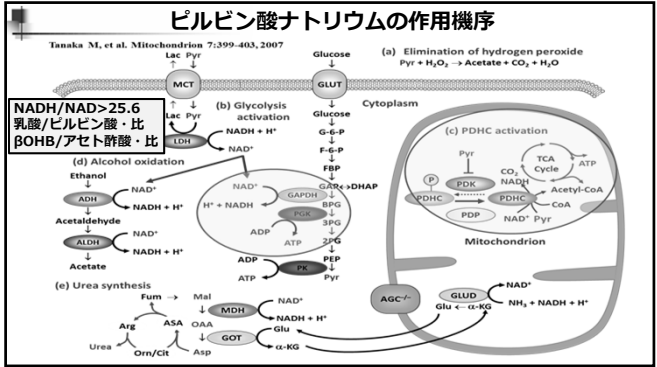
研究概要 (2)

⑥ 研究の目的

- **ピルビン酸ナトリウムの創薬研究 (高乳酸血症治療薬開発)**

⑦ 期待される成果

- **ミトコンドリア病の病気の進行を抑制、医療費削減**



Phase 2以後の治験に関する相談記録

相談項目	PMDA		相談事項
	事前面談	対面助言	
Phase2試験のデザインに関する事前相談	2014年12月26日		非臨床試験、第1相試験の終了により、患者対象の医師主導治験を計画しているが、いくつかの治験デザインを検討中であり、本相談について現状を説明しPMDAの意見を求める目的で事前面談を実施した。
Phase2試験治験前相談		戦 P3591 2015年6月12日	1) 相談事項1: 試験デザインの妥当性 2) 相談事項2: 投与期間の妥当性 3) 最初に24WRCT、その後検証試験を行う事。 4) MELAS以外の病型でも治験実施する事。
Phase 2 (MELAS/MELA)の治験前相談 (PLA002)		戦 P214 2016年3月14日	1) 相談事項1: 対象疾患の妥当性 2) 相談事項2: 投与期間の妥当性 3) 最初に24WRCT、その後検証試験を行う事。
Phase 2 (Leigh脳症)の治験前相談 (PLA003)		戦 P243 2016年9月5日	1) 相談事項2: 被験者の選択基準について 2) 相談事項3: 投与期間について 3) 相談事項4: 目標被験者数について 4) 相談事項5: 主要評価項目について 5) 相談事項6: 主要評価項目について

2018年度申請について

－長期治験研究の意義－

▶ ミトコンドリア病は難治性の疾患であり、短期間で顕著なADL又はQOLの改善が得にくい。かつ、今までの本剤の医師主導治験の結果(PLA002及びPLA002Ex、PLA003及びPLA003Ex)から、病状が徐々に改善されることがわかってきた。

▶ プラセボ比較試験で悪化傾向にあるプラセボ群の患者について、本剤を1年を超えて投与することで悪化の進行を抑制、又は改善傾向の発現がさらに認められることが十分に予想される。

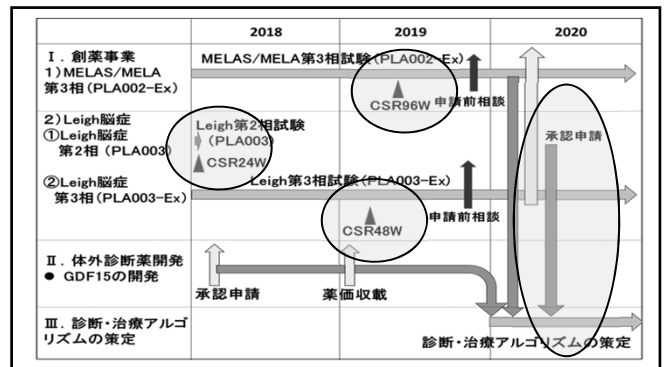
したがって、6ヶ月のプラセボ比較試験と1年の長期投与試験後、さらに3年間の治療(長期治験)を実施することで、本剤の改善効果及び安全性の検証をしたい。

PLA002試験及びPLA002-Ex試験

目的	ミトコンドリア病に対してビルビン酸Naの有効性及び安全性を検討する。
デザイン	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験(のちにオープン試験へ)
対象集団	臨床・病理・遺伝学的にMELAS又はMELAの診断が確定した患者
試験薬	被験薬: ビルビン酸Na 対照薬: プラセボ 被験薬と対照薬は1:1の比でランダムに割付ける。 } 全例実薬へ変更
用法・用量	被験薬の投与量は0.5g/kg/dayとし、1日3回に分けて食後に経口投与する(1回投与量0.17g/kg)。 対照薬の投与量は、0.17g/kg/dayとし、1日3回に分けて食後に経口投与する。 試験薬は投与前に水に溶解し、水溶液として投与する。
投与期間	試験薬投与期: 24週間 → 薬事承認まで 試験薬継続投与期: 24週投与終了後～長期投与試験開始時まで
有効性主要評価項目	ミトコンドリア病重症度スコアのセクション1・2の合計点の変化量(試験薬投与期24週投与終了時-投与開始前)
被験者数	15名
試験期間	2018年4月～2021年3月

PLA003試験及びPLA003-Ex試験

目的	Leigh脳症に対するビルビン酸Naの有効性及び安全性を比較する
デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験(のちにオープン試験へ)
対象集団	Leigh脳症患者
試験薬	被験薬: ビルビン酸Na 対照薬: プラセボ 被験薬と対照薬は1:1の比でランダムに割付ける。 } 全例実薬へ変更
用法・用量	被験薬の投与量は0.5 g/kg/dayとし、TIDもしくは経管投与 対照薬の投与量は0.17 g/kg/dayとし、TIDもしくは経管投与 試験薬は投与前に水に溶解し、水溶液として投与する。
投与期間	試験薬投与期: 24週間 → 薬事承認まで 試験薬継続投与期: 24週投与終了後～長期投与試験開始時まで
主要評価項目	被験者毎のNMDPSのセクションI～IIIの合計点の変化量 (試験薬投与期24週投与終了時-投与開始前)
目標被験者数	10名
実施医療機関数	6施設
試験期間	2018年4月～2021年3月



連携する学会、厚労省政策研究班、国際学会との連携

学会名、政策研究班名	本研究開発提案において連携する内容
日本ミトコンドリア学会	ビルビン酸治療薬の早期承認、診断・治療アルゴリズムの策定
日本小児科学会	ビルビン酸治療薬の早期承認、診断・治療アルゴリズムの策定
日本小児神経学会	ビルビン酸治療薬の早期承認、診断・治療アルゴリズムの策定
日本神経学会	ビルビン酸治療薬の早期承認、診断・治療アルゴリズムの策定
日本先天代謝異常学会	ビルビン酸治療薬の早期承認、診断・治療アルゴリズムの策定
厚生労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業: ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究(後藤雄一班長)	診断・治療アルゴリズムの策定
AMED 難治性疾患実用化研究事業: ミトコンドリア病診療マニュアルの改定を見据えた、診療に直結させるミトコンドリア病・各種臨床病型のエビデンス創出研究(村山圭班長)	診断・治療アルゴリズムの策定、Newcastle Mitochondrial Rating Scaleの日本語版配布
Global Mitochondria Consortium	Diagnostic algorithm for suspected mitochondrial diseases.
NIH Common Data Elements	New Biomarker for Mitochondrial Disease
Asian Society of Mitochondrial Research and Medicine	Diagnostic algorithm for suspected mitochondrial diseases. New Biomarker for Mitochondrial Disease

今後の展望

- 1. ビルビン酸ナトリウムの創薬研究**
 - 2020年度内に承認申請が可能
 - 国際展開(Global Clinical Trial)?
- 2. ミトコンドリア病の診断・治療アルゴリズム**
 - 他の創薬事業と連動して進める。