# 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3回 ミトコンドリア病研究・患者公開フォーラム
大日本住友製薬株式会社　東京本社 10階 大会議室

# Overview/Update: Mitochondrial Disorders

**Akira Ohtake**
Saitama Medical University, Saitama, Japan

ICIEM 2017

Windsor Convention and Expo Center, Rio de Janeiro, Brazil
06 Sept 2017

# 2. Treatment & prevention

① Rapamycin
（ラパマイシン）

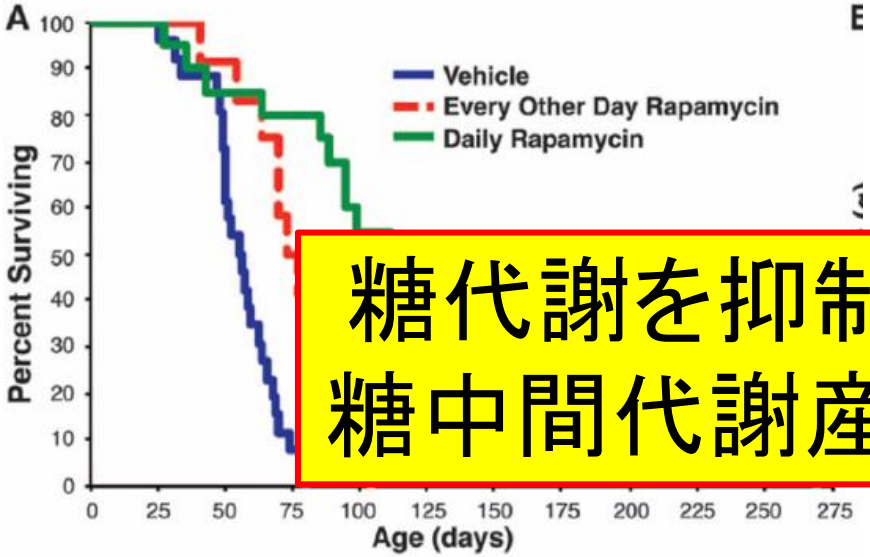
② Nicotinamide Riboside (NR)
（ニコチン酸アミド）

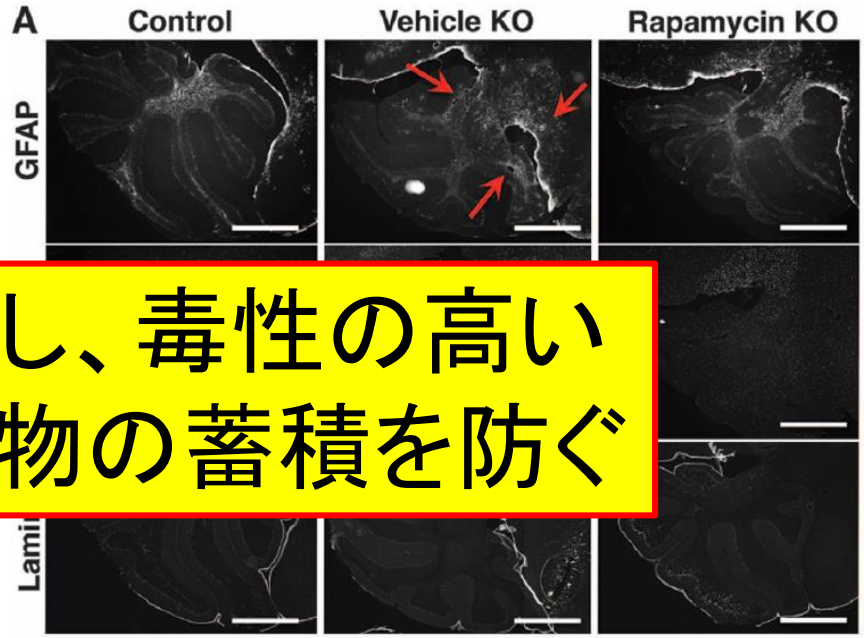
③ Hypoxia
（低酸素状態）

④ Nucleoside supplementation
to TK2 deficiency
（ヌクレオシド）

# mTOR inhibition alleviates MD in a mouse model of LS (ndufs6 KO)

Johnson SC et al. Science 2013; 342: 1524-28




糖代謝を抑制し、毒性の高い糖中間代謝産物の蓄積を防ぐ

Cerebellar staining showing the glial activation.

mTOR inhibition ⇒
A metabolic shift toward amino acid catabolism and away from glycolysis, alleviating the build up of glycolytic intermediates.

# 2. Treatment & prevention

① Rapamycin
（ラパマイシン）

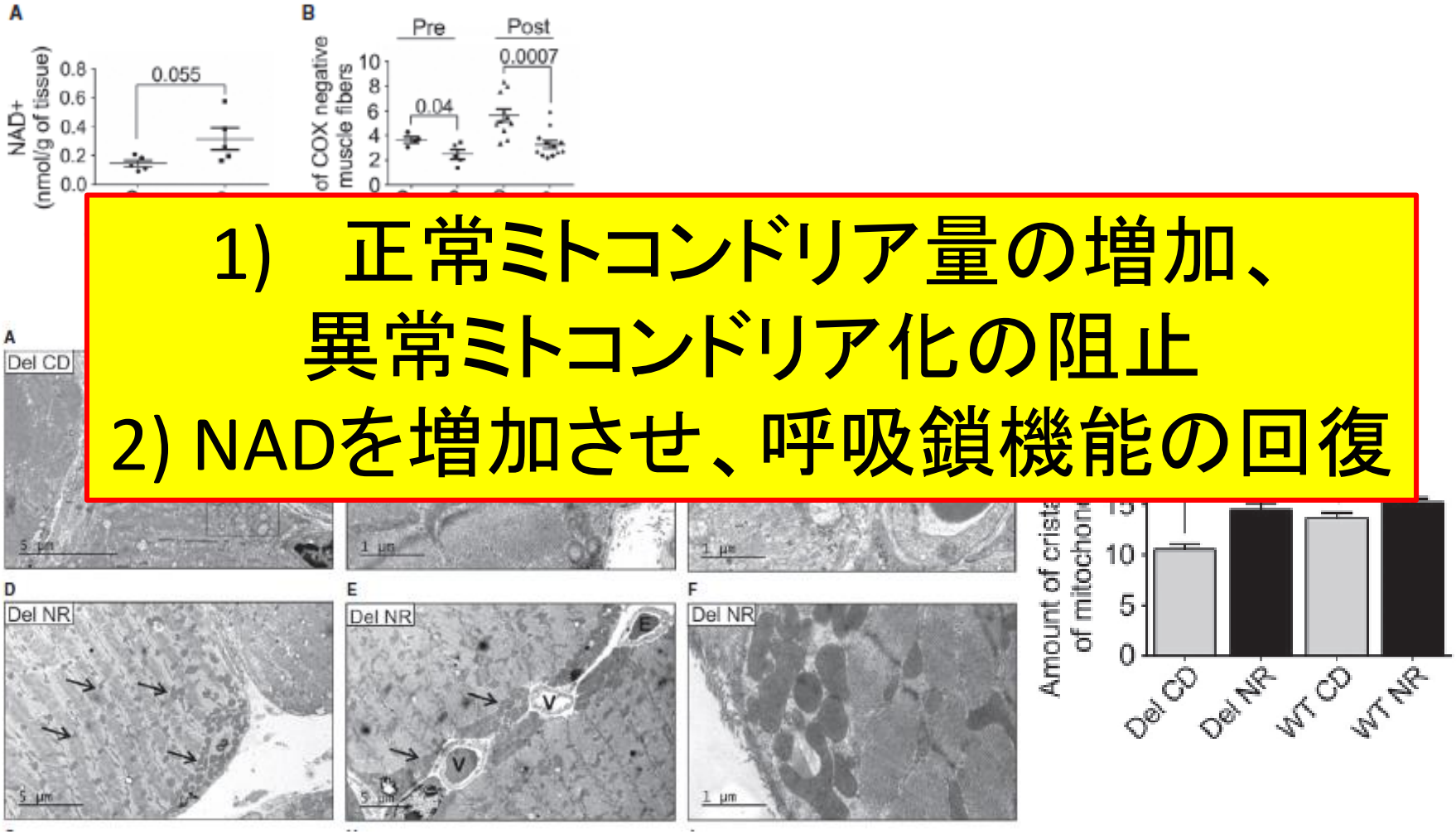
② Nicotinamide Riboside (NR)
（ニコチン酸アミド）

③ Hypoxia
（低酸素状態）

④ Nucleoside supplementation
to TK2 deficiency
（ヌクレオシド）

# Nicotinamide riboside, a vitamin B3

1) Kahn NA et al. EMBO mol med 2014: 6: 721-31 : deletor mouse
2) Cerutti R et al. Cell Metab 2014: 19: 1042-49: SCO2 KO mouse




1) 正常ミトコンドリア量の増加、
異常ミトコンドリア化の阻止
2) NADを増加させ、呼吸鎖機能の回復

# 2. Treatment & prevention

① Rapamycin
（ラパマイシン）

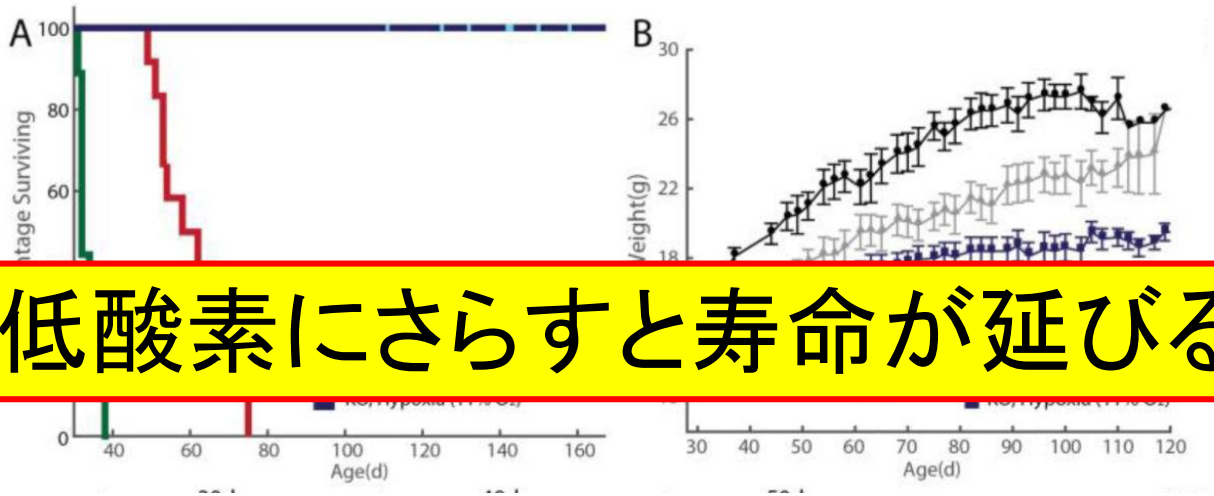
② Nicotinamide Riboside (NR)
（ニコチン酸アミド）

③ Hypoxia
（低酸素状態）

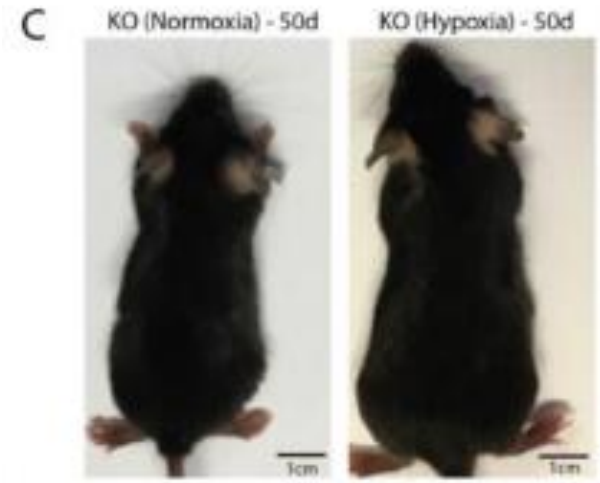
④ Nucleoside supplementation
to TK2 deficiency
（ヌクレオシド）

# Hypoxia-1

Jain IH et al. Science 2016: 352: 54-61



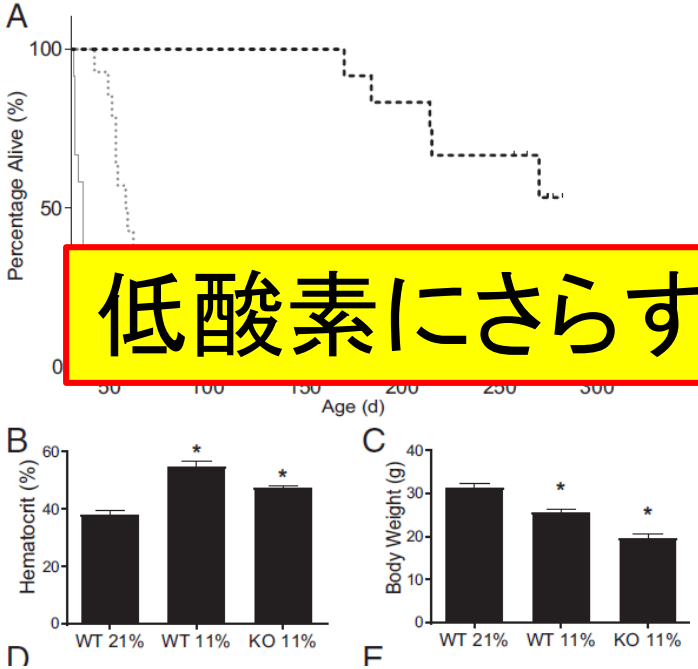

低酸素にさらすと寿命が延びる




Ndufs4 KO mouse

# Hypoxia-2

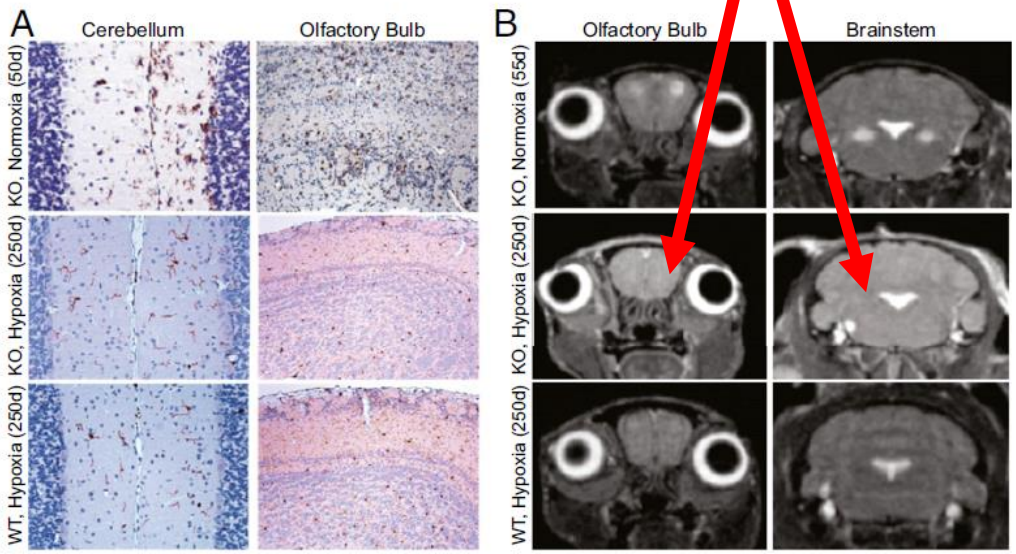
Ferrari M et al. PNAS May 8, 2017: E4241-50




Ndufs4 KO mouse

低酸素にさらすと、基底核病変が消える

were not present on hypoxic KO mice.




A. Staining for the neurological activation Mr Iba-1

# 2. Treatment & prevention

① Rapamycin
（ラパマイシン）

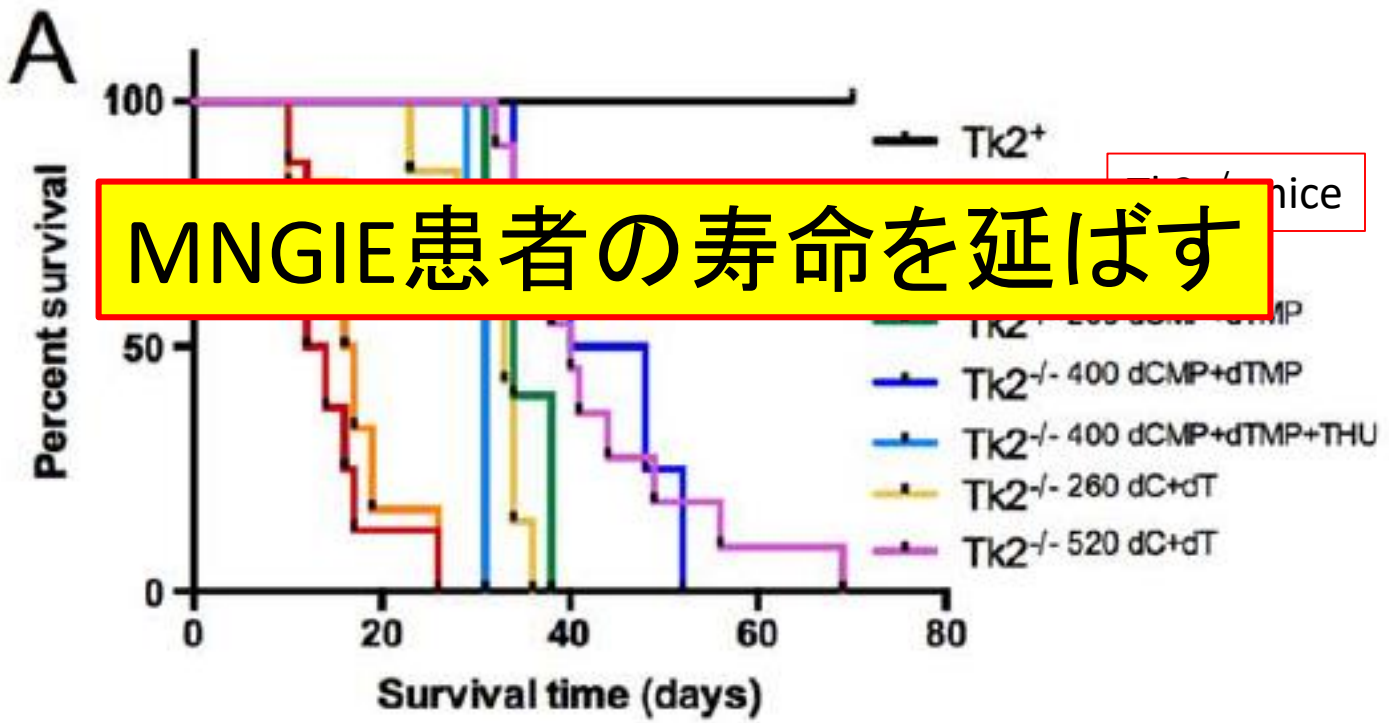
② Nicotinamide Riboside (NR)
（ニコチン酸アミド）

③ Hypoxia
（低酸素状態）

④ Nucleoside supplementation
to TK2 deficiency
（ヌクレオシド）

# Nucleoside supplementation to TK2 deficiency

**Lopez-Gomez C et al. Ann Neurol 2017; 81: 641-52**




MNGIE患者の寿命を延ばす

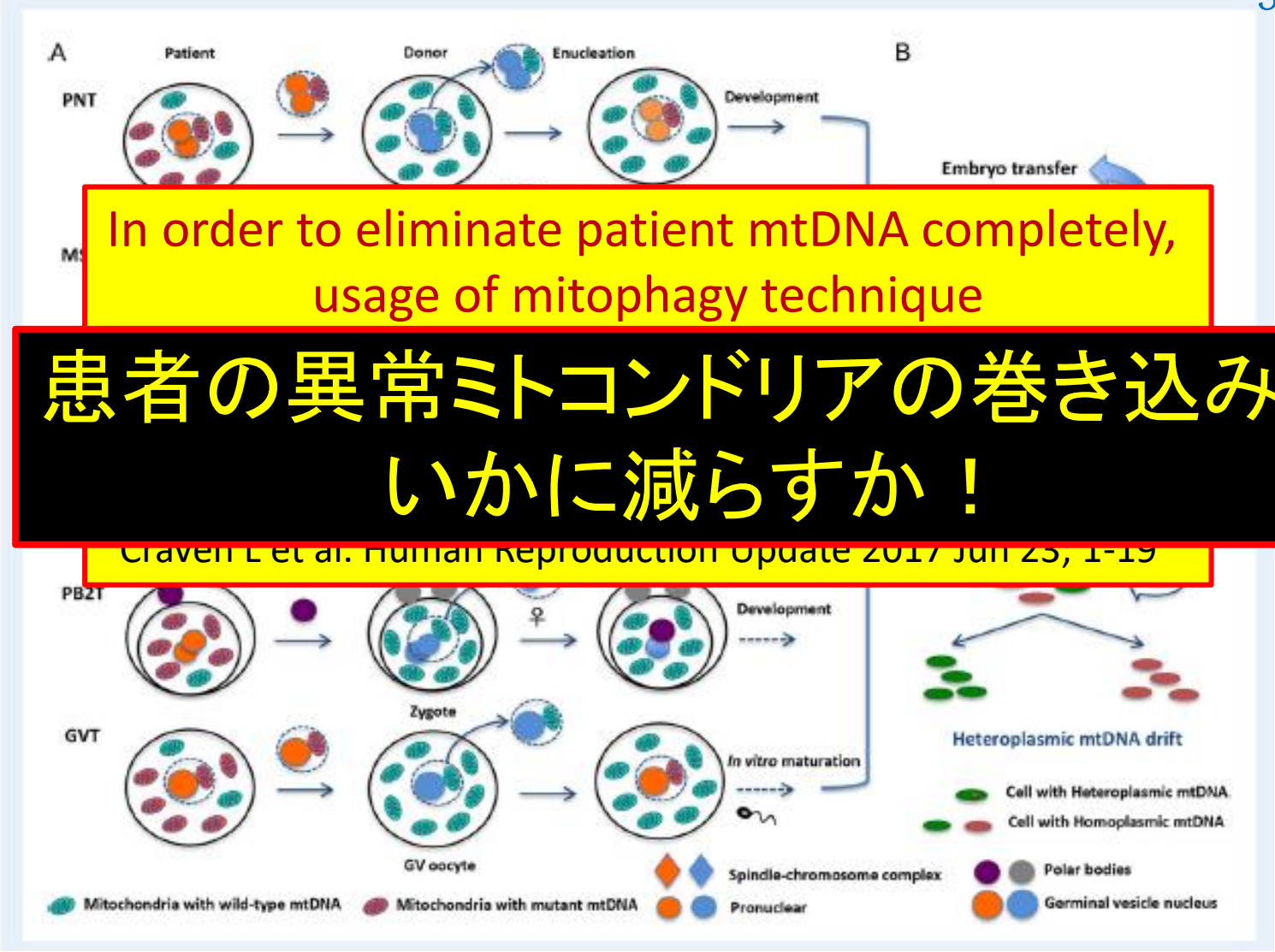
Deoxynucleoside substrate enhancement is a novel therapy, maybe in patients with MNGIE, too.

# 3. Mitochondrial Transfer/Donation
# （核移植、ミトコンドリア移植）

# There are 4 types of nuclear transfer techniques.

Craven L et al. Human Reproduction Update 2017 jun 23; 1-19

ICIEM 2017




In order to eliminate patient mtDNA completely, usage of mitophagy technique

患者の異常ミトコンドリアの巻き込みをいかに減らすか！

Craven L et al. Human Reproduction Update 2017 jun 23; 1-19

PNT: pronucler transfer, MST: maternal spindle transfer,
PB1T/PB2T: first/second polar body transfer, GVT: germinal vesicle transfer

Table 4 | **Current clinical trials in mitochondrial diseases**

| Intervention | Mechanism of action | Syndrome | Status | Clinical trials registry identifier |
|---|---|---|---|---|
| MTP-131 | Small peptide that stabilizes cardiolipin | Mitochondrial myopathy | Phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending-dose clinical study | NCT02367014 |
| Cysteamine bitartrate delayed-release | Cystine-depleting agent | Childhood mitochondrial diseases | Phase II/III open-label, dose-escalation and long-term extension | NCT02023866 and NCT02473445 |
| EPI-743 | NADP dehydrogenase modulator | Leigh syndrome | Phase IIb randomized, placebo-controlled | NCT01721733 |
| EPI-743 | NADP dehydrogenase modulator | Children (2–11 years of age) with mitochondrial or metabolic diseases | Phase II randomized, placebo-controlled cross-over | NCT01642056 |
| 5 ALA and SFC | NADP dehydrogenase modulator | Mitochondrial diseases, mainly to cranial nerve symptoms | Phase II randomized, placebo-controlled | JMA-IIA00200 |
| RTA 408 | Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and inhibitor of nuclear factor-κB | Mitochondrial myopathy | Phase II randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation, and safety, efficacy and pharmacodynamics | NCT02255422 |
| Bezafibrate | Peroxisome proliferator-activated receptor agonist to enhance mitochondrial biogenesis | Mitochondrial diseases | Phase II, open-label, non-randomized feasibility study | NCT02398201 |
| Allogenic haematopoietic stem cell transplantation | Enhance thymidine phosphorylase activity | Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy | Phase I | NCT02427178 |
| GS010 | AAV–MT-ND4 gene therapy | Leber hereditary optic neuropathy | Phase I | NCT02064569 |
| L-Arginine (intravenous) | Nitric oxide donor for endothelial dysfunction | MELAS acute phase of stroke-like episodes | Phase II/III open-label, 2-year study | JMA-IIA00023 |
| L-Arginine (oral) | Nitric oxide donor for endothelial dysfunction | MELAS interictal phase to prevent stroke-like episodes | Phase II/III open-label, 2-year study | JMA-IIA00025 |
| Arginine and citrulline | Nitric oxide donor | MELAS syndrome | Phase II open-label | NCT01339494 |
| Taurine | Taurine modification | MELAS syndrome | Phase II/III open-label | UMIN000011908 |
| Pyruvate | NAD donor | MELAS and MELA syndromes | Phase II randomized, placebo-controlled | JMA-IIA00093 |
| Idebenone | Synthetic analogue of coenzyme Q10, antioxidant | MELAS syndromes | Phase IIa double-blind, randomized, placebo-controlled | NCT00887562 |

Data sourced from NCT (ClinicalTrials.gov), JMA (Japan Medical Association Center for Clinical Trials) and UMIN (University Hospital Medical Information Network) (accessed 22 May 2016). AAV, adeno-associated virus; MELA, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.

Gorman, G. S. *et al.* (2016) Mitochondrial diseases
*Nat. Rev. Dis. Primers* doi:10.1038/nrdp.2016.80

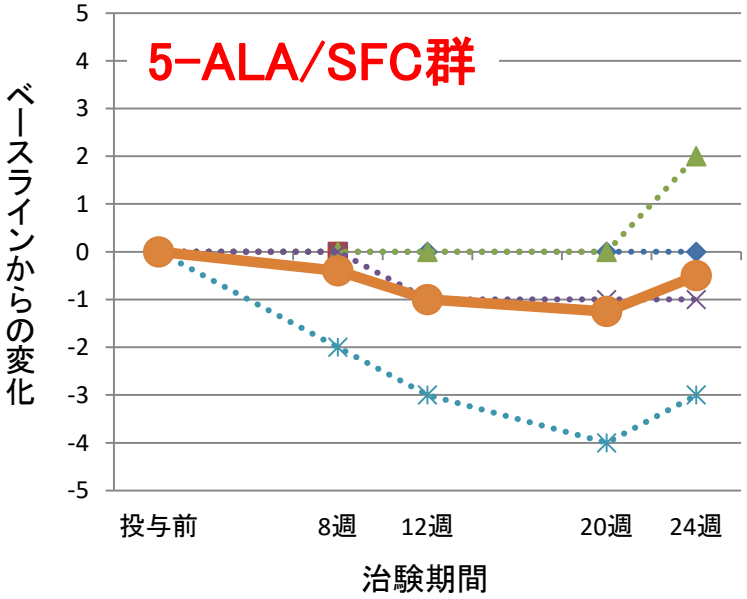
# 乳幼児ミトコンドリア病診断スケール（NPMDS)の経時的変化からみた 5-ALA/SFCの著効

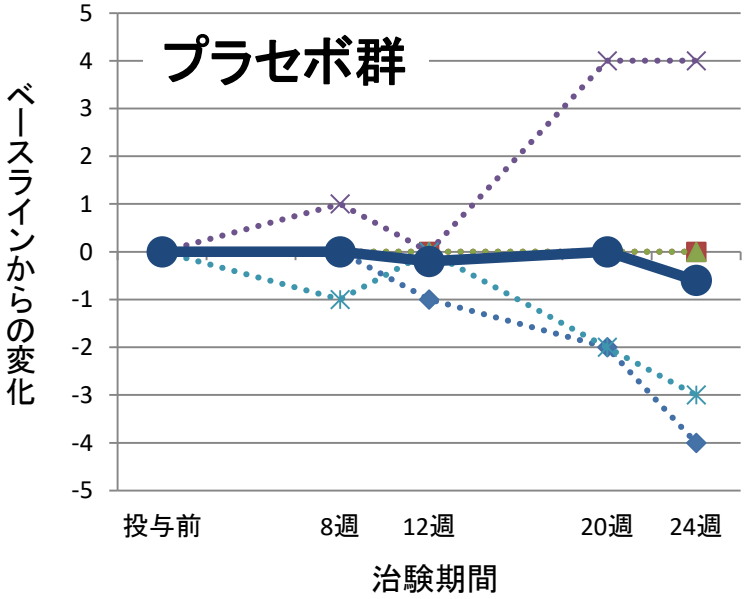
- 改変NPMDSスコアの減少は症状・機能の改善を示す。
- 5-ALA/SFC群のスコアは投与開始後、徐々に改善。

（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）




平成28年12月16日　医薬品戦略相談（受付番号：戦P254）資料3 改

# 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) | *Surf1* | 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. | *T8993C* | 2y0m | 2y11m+ (5mで中断) | <37.3 |
| Nagoya 2-01 | M | 2013.6 (Pt 1063) | 2m | Leigh | normal (Fb) | *T14487C* | 1y7m | 3y5m (22m) | <37.3 |
| 2-02 | F | 2013.11 (Pt 994) | 1m | Leigh | I (Fb) | *T10158C* | 1y3m | 1y5m++ (2mで中断) | <37.3 |
| Tokyo 7-01 | F | 2013.5 (Pt1135) | 11m | Leigh | I (Fb) | *ECHS1* | 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) | *ND5* | 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。

# Subjects

*プラセボ群は治験開始から3ヶ月後

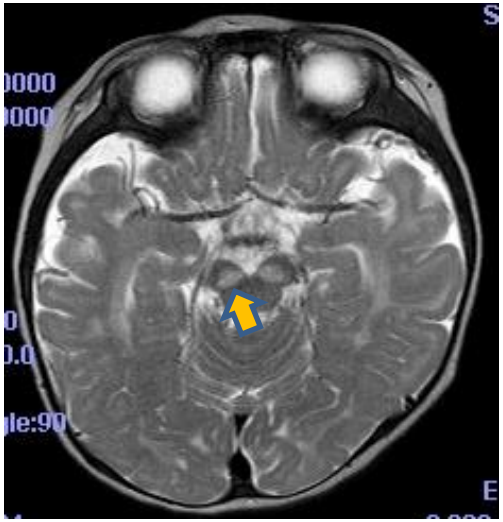
| Pt | Sex | DOB | Onset Age | Clinical Dx | MRC Act. | *Gene* | 5-ALA Starting* | 現年齢 (ALA内服期間) | 2年生存率(%)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chiba 4-01 | F | 2013.9 (Pt1177) | 10m | Leigh | I (Fb) | | 1y10m | 3y2m (16m) | 48.0 |
| 4-02 | M | 2014.1 (Pt1178) | 5m | Leigh | II (M) | | 1y10m | 2y10m (12m) | 40.4 |
| Sapporo 5-01 | F | 2012.12 (Pt1143) | 10m | Leigh | IV (M) | *Surf1* | 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. | *T8993C* | 2y0m | 2y11m+ (5mで中断) | <37.3 |
| Nagoya 2-01 | M | 2013.6 (Pt 1063) | 2m | Leigh | normal (Fb) | *T14487C* | 1y7m | 3y5m (22m) | <37.3 |
| 2-02 | F | 2013.11 (Pt 994) | 1m | Leigh | I (Fb) | *T10158C* | 1y3m | 1y5m++ (2mで中断) | <37.3 |
| Tokyo 7-01 | F | 2013.5 (Pt1135) | 11m | Leigh | I (Fb) | *ECHS1* | 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) | *ND5* | 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。

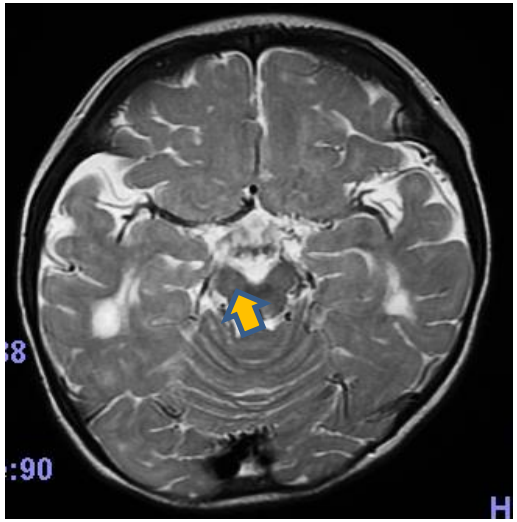
# MRI 画像の経時的変化からみた5−ALA/SFCの著効

- 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。



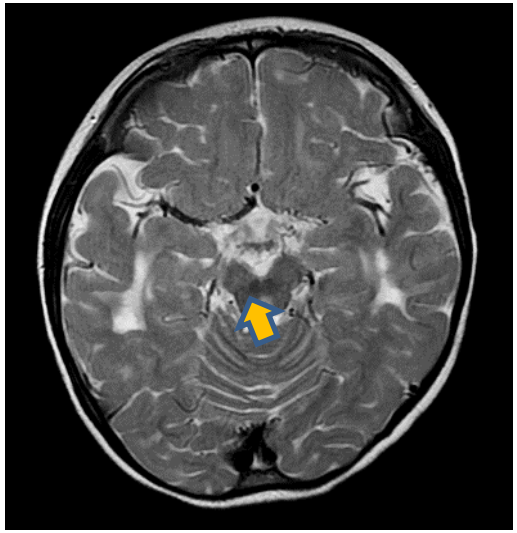
治験開始前

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



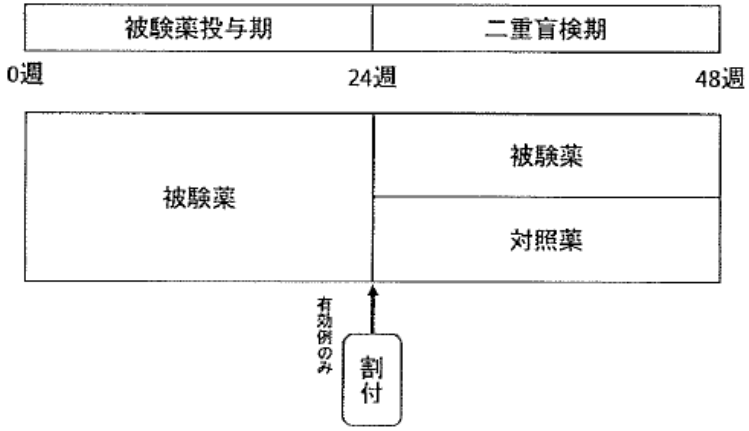
5-ALA/SFC 投与
18ヶ月後

病変部消失が持続

検証試験：治験実施計画骨子（案）

| | |
|---|---|
| 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 | 多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照二重盲検並行群間試験 |
| 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 | 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。<br>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<br>① 進行性の中枢神経症状を有する<br>② 脳幹および（あるいは）大脳基底核の症状を呈する<br>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*<br>*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。<br>2) 同意取得時の年齢（月齢）が 3 ヶ月以上の患者（早産児の場合は修正月齢にて取り扱う）<br>3) 同意取得時にアミノレブリン酸リン酸塩含有食品を摂取している患者の場合、治験薬投与開始 28 日前より、その摂取を止められる患者<br>4) 本人からの文書同意取得が可能な患者。ただし、患者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難であるときは代諾者（親権者または後見人）から文書同意取得が可能な患者。また、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の文書同意取得が可能な患者 |

| | |
|---|---|
| 除外基準 | 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。<br>1) ビタミン B1 欠乏症、メチルマロン酸血症・グルタル酸血症 I 型などの有機酸代謝異常症などと診断された患者<br>~~2) ミトコンドリア病のうち心筋症の患者~~<br>3) 重篤な心機能、腎機能障害を有する患者<br>4) 敗血症を合併している患者<br>5) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者<br>6) 治験薬の成分に過敏症の既往歴を有する患者<br>7) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加した患者<br>8) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性を有する患者<br>9) その他、治験責任（分担）医師が本治験参加に不適当であると判断した患者 |

| | |
|---|---|
| 二重盲検期への移行基準 | 被験薬投与期において次の基準をすべて満たした場合、二重盲検期に移行する。<br>1) 被験薬投与期終了時の有効性評価において、NPMDS 評価項目の脳神経症状又は筋症状*のうち、少なくとも 1 項目の NPMDS スコアが 1 点以上改善している。<br>2) 二重盲検期への移行を被験者が希望している。<br><br>*有効性評価対象とする脳神経症状又は筋症状<br>Section I 聴力、移動<br>Section II 発作、脳症、卒中様発作（2 歳以上）<br>Section III 視覚、眼瞼下垂や眼球運動（障害）、筋症、小脳失調（2 歳以上）、錐体路兆候（症状）、錐体外路症状、末梢神経障害 |
| 目標症例数 | 40 例（被験薬投与期の登録目標症例数） |
| 治験薬 | 被験薬：1 カプセル中に 5-ALA HCl を 25mg 及び SFC を 39.22mg 含有するカプセル剤<br>対照薬：1 カプセル中に SFC を 19.61mg 含有するカプセル剤 |
| 投与期間 | 48 週間（被験薬投与期 24 週、二重盲検期 24 週）<br>  |

| | |
|---|---|
| 用法・用量 | 【被験薬投与期】<br>5-ALA HCl 及び SFC を表に示す投与量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。<br><br>【二重盲検期】<br>被験薬投与期と同じ用量を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。 |

| 体重* | 1 日投与量<br>(5-ALA HCl / SFC) | 服用回数及び 1 回あたりの 5-ALA HCl、SFC<br>それぞれの服用カプセル数 |
|---|---|---|
| 20kg 未満 | 50 mg / 78.44mg | 1 日 2 回　朝 1 カプセル、夕 1 カプセル |
| 20kg 以上 30kg 未満 | 75 mg / 117.66mg | 1 日 2 回　朝 2 カプセル、夕 1 カプセル |
| 30kg 以上 40kg 未満 | 100 mg / 156.88mg | 1 日 2 回　朝 2 カプセル、夕 2 カプセル |
| 40kg 以上 50kg 未満 | 125 mg / 196.1mg | 1 日 2 回　朝 3 カプセル、夕 2 カプセル |
| 50kg 以上 | 150mg / 235.32mg | 1 日 2 回　朝 3 カプセル、夕 3 カプセル |

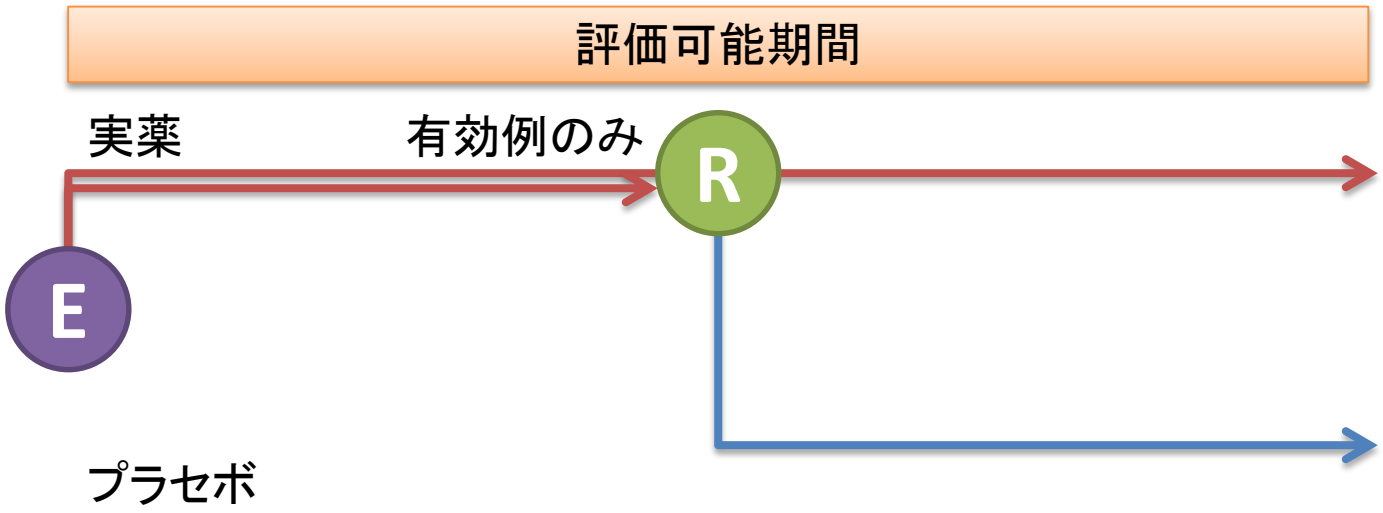
*被験薬投与期診察時点の体重

| | |
|---|---|
| 併用禁止薬 | ・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」）<br>・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）<br>・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~~）<br>・アミノレブリン酸リン酸塩含有食品 |
| 併用制限薬 | ピルビン酸ナトリウムは、同意取得日 3 ヶ月以上前から服用している場合に限り、治験中に用法・用量を変更しない条件で併用を可能とする。 |

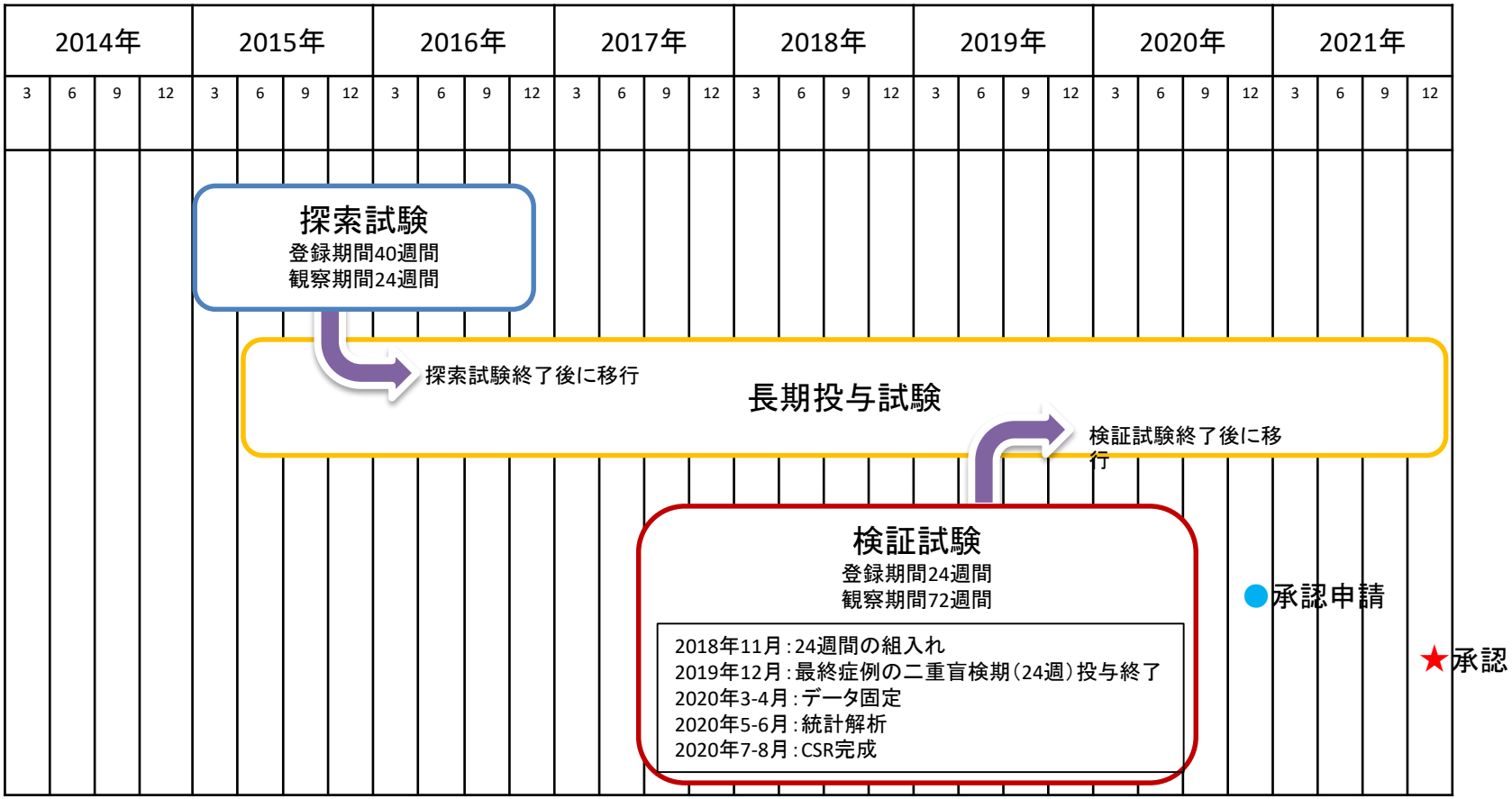
、タウリン、アルギニン

| | |
|---|---|
| 評価項目 | 有効性<br>1)主要評価項目<br>二重盲検期中に「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合<br><br>「治験薬の効果が不十分」と判断する基準は次のいずれかに該当する場合。<br>①二重盲検期において、連続する 2 時点で有効性評価対象とする脳神経症状又は筋症状の項目でスコアが 1 つでも悪化した場合。<br>②被験者が効果不十分を理由として治験薬の投与中止を申し出た場合<br>③脳神経症状又は筋症状が悪化した場合に限らず、原疾患の悪化のため、治験責任（分担）医師が治験の継続が妥当でないと判断した場合。<br><br>2)副次評価項目<br>① 二重盲検期開始時から治験薬の効果が不十分となるまでの期間（日数）<br>② The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) Section I~III<br>③ NPMDS Section I、II、III<br>④ NPMDS I～IV<br>⑤ 血中 FGF21 値<br>⑥ 体重<br>⑦ 身長<br>⑧ 頭囲<br>⑨ 血中 GDF-15 値<br>⑩ 皮膚線維芽細胞における呼吸鎖酵素複合体活性及び酸素消費量（同意が得られれば）<br>⑪ 全般改善度<br>⑫ 脳 MRI<br>⑬ 生命予後<br>⑭ 呼吸器離脱期間<br>⑮ 脳卒中様発作回数（治験開始前に脳卒中発作症状を有する被験者のみ）<br><br>安全性<br>有害事象、副作用 |
| 治験実施期間 | 2018 年 6 月～2020 年 8 月 |

# ④ランダム化治療中止試験




- 実薬投与期間にNPMDSスコアの改善が見られた被験者のみのグループをランダマイズし、プラセボとの2重盲検比較対照試験とする案。
- 有効だった症例が、プラセボに切り替わると効果が持続できない症例が出て差が出やすくなると考えられている。
- 実薬のみの期間もプラセボ群の評価となるため、持越し効果があった場合、実薬とプラセボの差が出にくいかもしれない
- レスキューを設定するかしないか。レスキューを設定した場合はLOCFにてスコアを引っ張ることも検証する。開鍵するかしないかなども議論の対象となる。
- ランダム化は、動的割付が好ましい（年齢、初期NPMDSスコアなどを因子として）。




# SPP-004 臨床開発計画（案）（2018.1.26）

承認申請、承認時期は仮記載

# 現在治験参加病院は調整中

1. 北海道地方　1病院
2. 関東地方　4病院
3. 中部地方　1病院
4. 関西地方　2病院

検証試験は2018年6~7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。