

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) (MITO Study)

Multicenter trial of SPP-004 in mitochondrial diseases (confirmatory trial)

治験調整医師(代表)
埼玉医科大学小児科
大竹 明



第4回ミトコンドリア病研究公開フォーラム



日時:2019年2月16日(土)

場所:大日本住友製薬東京本社3階大ホール

ミトコンドリア病の治験(国内) http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical_trials

治験薬#	対象疾患	開発段階	実施状況	組織・施設
Vatiquinone (EPI-743) (UMIN000010783)	MELAS	臨床試験 フェーズ1	一般募集中 (要確認)	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) (JapicCTI-142628)	リー脳症	企業治験 フェーズ3	募集終了 実施中	大日本住友製薬
タウリン (UMIN000029376)	MELAS	臨床試験 フェーズ3	限定募集中	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	試験終了	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	一般募集中 (要確認)	島根大学医学部附属病院
ピルビン酸ナトリウム (UMIN000025880)	リー脳症	臨床試験 フェーズ3	開始前	久留米大学医学部小児科
ピルビン酸ナトリウム (UMIN000025874)	MELAS/MELA	臨床試験 フェーズ3	募集終了 実施中	久留米大学医学部小児科
ピルビン酸ナトリウム	ミトコンドリア病	自主臨床研究	一般募集中 (要確認)	大阪大学病院小児科
L-アルギニン (JMA-IIA00023) (JMA-IIA00025)	MELAS	医師主導治験 フェーズ3	試験終了 試験終了	久留米大学医学部小児科
SPP-004 (5-ALA/Fe) (JMA-IIA00358)	ミトコンドリア病	医師主導治験(二 重盲検法) フェーズ3	一般募集中	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	募集終了 実施中	兵庫医科大学
皮膚電気刺激 (UMIN000031057)	レーベル病 (LHON)	臨床試験 フェーズ1	一般募集中	神戸大学

ミトコンドリア病の治験(海外) (http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical_trials)

治験薬	対象疾患	開発段階	実施状況	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	募集終了 実施中	Edison Pharmaceuticals Inc	アメリカ
Vatiquinone (EPI-743) (NCT02104336)	ピアンソン病	企業治験 フェーズ2	試験中止	Edison Pharmaceuticals Inc	アメリカ
Vatiquinone (EPI-743) (NCT01370447)	ミトコンドリア病	企業治験 フェーズ2	募集終了 実施中	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 (二重盲検法) フェーズ2	募集終了 実施中	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	試験終了	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	試験中止	Horizon Pharma Inc (Raptor Pharmaceuticals Inc)	アメリカ
Elamipretide (MTP-131) (NCT03323749)	ミトコンドリア筋症	企業治験 (二重盲検法) フェーズ3	一般募集中	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ カナダ 欧州各国
Elamipretide (MTP-131) (NCT02693119)	レーベル病 (LHON)	企業治験 (二重盲検法) フェーズ2	募集終了 実施中	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ
Elamipretide (MTP-131) (NCT02805790)	ミトコンドリア病	企業治験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ
KH126 (NCT02909400)	MELAS MIDDほか	企業治験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	Khondrion BV	オランダ
ラバマイシン (ABI-009) (NCT03747328)	リー脳症	企業治験 フェーズ2	開始前	Aadi, LLC	アメリカ
GS010 (rAAV2/2-ND4) (NCT02064569) (NCT02652767) (NCT02652780) (NCT03293524) (NCT03406104)	レーベル病 (LHON)	企業治験 (二重盲検法) フェーズ1/2/3	一般募集中 (NCT03293524) 限定募集中 (NCT03406104)	GenSight Biologics	フランス アメリカ ドイツ イタリア イギリス
GS010 (rAAV2/2-ND4) (NCT03672968)	レーベル病 (LHON)	拡大アクセス (コンパニショネート使用)	参加可能	GenSight Biologics	アメリカ
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	試験終了	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust	イギリス
Bezafibrate(ベザフィブラート) (2012-002692-34)	ミトコンドリア筋症	臨床試験 フェーズ2	実施中	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde	オーストリア
sCAAV2-P1ND4v2 (NCT02161380)	レーベル病 (LHON)	臨床試験 フェーズ1	一般募集中	マイアミ大学	アメリカ
rAAV2-ND4 (NCT03428178)	レーベル病 (LHON)	臨床試験	一般募集中	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	試験終了	Woodinville Psychiatric Associates	アメリカ
ヒアルロン、シトルリン (NCT02809170)	ミトコンドリア病	臨床試験	募集終了 実施中	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)	試験終了	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	試験終了	オレゴン健康科学大学	アメリカ
Triheptanoin (NCT01461304)	ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症	拡大アクセス (コンパニショネート使用)	参加可能	ピッツバーグ大学	アメリカ
Raxone(イデベノン) (NCT02774005)	レーベル病 (LHON)	企業治験 フェーズ4	一般募集中	Santhera Pharmaceuticals	アメリカほか 欧州各国
イデベノン (NCT00887562)	MELAS	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	コロンビア大学	アメリカ
KL1333 (NCT03056209)	MELASほかミトコンドリア呼吸鎖異常症	企業治験 フェーズ1	試験終了	Yungjin Pharm	韓国
コエンザイム Q10 (NCT00432744)	ミトコンドリア病	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ3	試験終了	フロリダ大学	アメリカ カナダ
ニコチンアミドリボシド (NCT03432871)	ミトコンドリア病ほか	臨床試験	一般募集中	ケンブリッジ大学	イギリス
レスベラトロール (NCT03728777)	ミトコンドリア筋症ほか	臨床試験 (二重盲検法)	一般募集中	Rigshospitalet	デンマーク
BMSC (NCT03011541)	レーベル病 (LHON) ほか眼科領域	企業治験	一般募集中	MD Stem Cells	アメリカ UAE
他家造血幹細胞移植 (NCT02427178)	MNGIE	臨床試験 フェーズ1	一般募集中 (要確認)	コロンビア大学	アメリカ
CD34+ Cells (NCT03384420)	非遺伝性ミトコンドリア病 ピアンソン病	臨床試験 フェーズ1	開始前	Sheba Medical Center	イスラエル
Icatibant (HOE-140) (NCT03177798)	慢性腎疾患を伴う ミトコンドリア機能障害	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ2	募集終了 実施中	ヴァンダービルト大学	アメリカ
Carbaglu (NCT01599286)	プロピオン酸血症 カルパモイルリン酸合成酵素 I 欠損症ほか 高アンモニア血症	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ2	一般募集中 (要確認)	Children's Research Institute	アメリカ
ジクロロ酢酸 (NCT02616494)	ビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ3	一般募集中	フロリダ大学	アメリカ
フェニル酪酸ナトリウム (NCT03734263)	ビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	企業治験 フェーズ1/2	一般募集中	Fondazione Telethon	イタリア

ミトコンドリア病の治験(海外) (http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical_trials)

治験薬	対象疾患	開発段階	実施状況	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	募集終了 実施中	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	試験中止	Edison Pharmaceuticals Inc	アメリカ
Vatiquinone (EPI-743) (NCT01370447)	ミトコンドリア病	企業治験 フェーズ2	募集終了 実施中	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 (二重盲検法) フェーズ2	募集終了 実施中	National Human Genome Research Institute (NHGRI)	アメリカ
Omaveloxolone (RTA048) (NCT02255422)	ミトコンドリア筋症	企業治験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	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	試験中止	Horizon Pharma Inc (Raptor Pharmaceuticals Inc)	アメリカ
Elamipretide (MTP-131) (NCT03323749)	ミトコンドリア筋症	企業治験 (二重盲検法) フェーズ3	一般募集中	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ カナダ 欧州各国 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	募集終了 実施中	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ
Elamipretide (MTP-131) (NCT02805790)	ミトコンドリア病	企業治験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	Stealth BioTherapeutics Inc	アメリカ
KH176 (NCT02909400)	MELAS MIDDほか	企業治験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	Khondrion BV	オランダ
ラバマイシン (ABI-009) (NCT03747328)	リー脳症	企業治験 フェーズ2		Aadi, LLC	アメリカ
GS010 (rAAV2/2-ND4) (NCT02064569) (NCT02652767) (NCT02652780) (NCT03293524) (NCT03406104)	レーベル病 (LHON)	企業治験 (二重盲検法) フェーズ1/2/3	一般募集中 (NCT03293524) 限定募集中 (NCT03406104)	GenSight Biologics	フランス アメリカ ドイツ イタリア イギリス
GS010 (rAAV2/2-ND4) (NCT03672968)	レーベル病 (LHON)	拡大アクセス (コンパッションネート使用)	参加可能	GenSight Biologics	アメリカ
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	試験終了	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust	イギリス
Bezafibrate(ベザフィブラート) (2012-002692-34)	ミトコンドリア筋症	臨床試験 フェーズ2	実施中	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde	オーストリア
sAAV2-P1ND4v2 (NCT02161380)	レーベル病 (LHON)	臨床試験 フェーズ1	一般募集中	マイアミ大学	アメリカ
rAAV2-ND4 (NCT03428178)	レーベル病 (LHON)	臨床試験	一般募集中	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	試験終了	Woodinville Psychiatric Associates	アメリカ
ヒアルゴニン、シトルリン (NCT02809170)	ミトコンドリア病	臨床試験	募集終了 実施中	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)	試験終了	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	試験終了	オレゴン健康科学大学	アメリカ
Triheptanoin (NCT01461304)	ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症	拡大アクセス (コンパッションネート使用)	参加可能	ピッツバーグ大学	アメリカ
Raxone(イデボン) (NCT02774005)	レーベル病 (LHON)	企業治験 フェーズ4	一般募集中	Santhera Pharmaceuticals	アメリカほか 欧州各国
イデボン (NCT00887562)	MELAS	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ2	試験終了	コロンビア大学	アメリカ
K1333 (NCT03056209)	MELASほかミトコンドリア呼吸鎖異常症	企業治験 フェーズ1	試験終了	Yungjin Pharm	韓国
コエンザイム Q10 (NCT00432744)	ミトコンドリア病	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ3	試験終了	フロリダ大学	アメリカ カナダ
ニコチンアミドリボシド (NCT03432871)	ミトコンドリア病ほか	臨床試験	一般募集中	ケンブリッジ大学	イギリス
レスベラトロール (NCT03728777)	ミトコンドリア筋症ほか	臨床試験 (二重盲検法)	一般募集中	Rigshospitalet	デンマーク
BMSC (NCT03011541)	レーベル病 (LHON) ほか眼科領域	企業治験	一般募集中	MD Stem Cells	アメリカ UAE
他家造血幹細胞移植 (NCT02427178)	MNGIE	臨床試験 フェーズ1	一般募集中 (要確認)	コロンビア大学	アメリカ
CD34+ Cells (NCT03384420)	非遺伝性ミトコンドリア病 ピアソン病	臨床試験 フェーズ1	開始前	Sheba Medical Center	イスラエル
Icatibant (HOE-140) (NCT03177798)	慢性腎疾患を伴う ミトコンドリア機能障害	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ2	募集終了 実施中	ヴァンダービルト大学	アメリカ
Carbaglu (NCT01599286)	プロピオン酸血症 カルバモイルリン酸合成酵素 1 欠損症ほか 高アンモニア血症	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ2	一般募集中 (要確認)	Children's Research Institute	アメリカ
ジクロロ酢酸 (NCT02616484)	ビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	臨床試験 (二重盲検法) フェーズ3	一般募集中	フロリダ大学	アメリカ
フェニルピルリン酸脱水素酵素複合体欠損症	ビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	企業治験	一般募集中	Fondazione Telethon	イタリア

ミトコンドリア病の治験(国内) http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical_trials

治験薬#	対象疾患	開発段階	実施状況	組織・施設
Vatiquinone (EPI-743) (UMIN000010783)	MELAS	臨床試験 フェーズ1	一般募集中 (要確認)	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) (JapicCTI-142628)	リー脳症	企業治験 フェーズ3	募集終了 実施中	大日本住友製薬
タウリン (UMIN000029376)	MELAS	臨床試験 フェーズ3	限定募集中	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	試験終了	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	一般募集中 (要確認)	島根大学医学部附属病院
ピルビン酸ナトリウム (UMIN000025880)	リー脳症	臨床試験 フェーズ3	開始前	久留米大学医学部小児科
ピルビン酸ナトリウム (UMIN000025874)	MELAS/MELA	臨床試験 フェーズ3	募集終了 実施中	久留米大学医学部小児科
ピルビン酸ナトリウム	ミトコンドリア病	自主臨床研究	一般募集中 (要確認)	大阪大学病院小児科
L-アルギニン (JMA-IIA00023) (JMA-IIA00025)	MELAS	医師主導治験 フェーズ3	試験終了 試験終了	久留米大学医学部小児科
SPP-004 (5-ALA/Fe) (JMA-IIA00358)	ミトコンドリア病	医師主導治験(二 重盲検法) フェーズ3	一般募集中	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	募集終了 実施中	兵庫医科大学
皮膚電気刺激 (UMIN000031057)	レーベル病 (LHON)	臨床試験 フェーズ1	一般募集中	神戸大学

ALAとは？

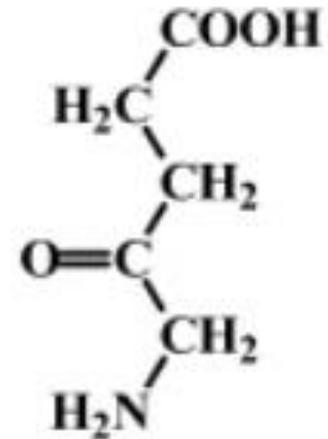
5-AminoLevulinic Acid(5-アミノレブリン酸)の略称で、動植物で生合成されるアミノ酸の一種。ヘムの最初の生合成前駆物質(ヘムの素)。

動物では、ALA(ヘム)は、肺から酸素を体内に運搬する赤血球のヘモグロビンの材料。

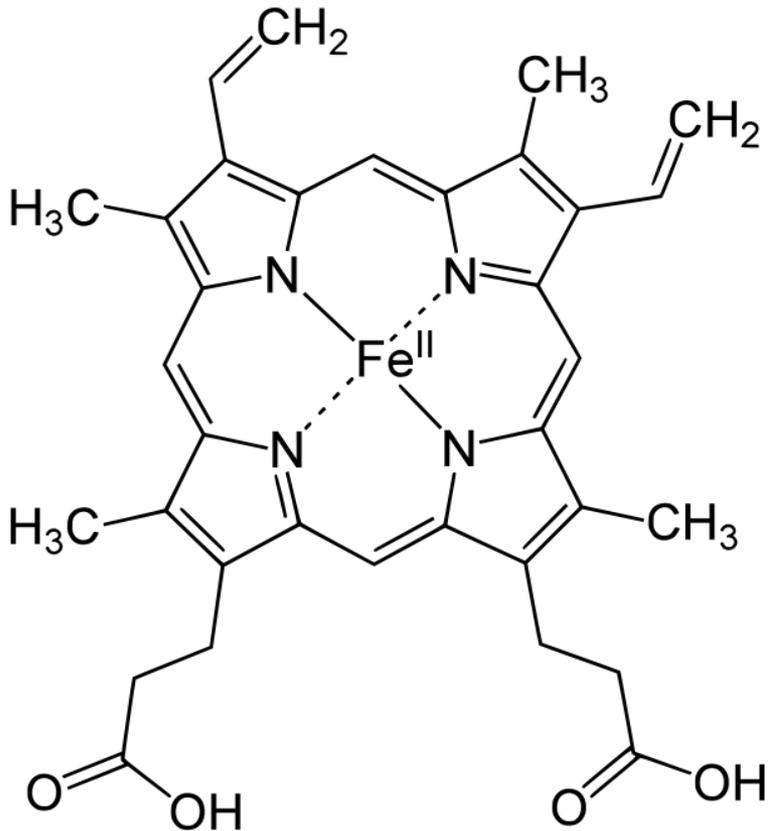
動植物ともに、エネルギー産生機能に必要なアミノ酸。

動物ではミトコンドリアに
植物では葉緑素(クロロフィル)に

ALAの化学構造

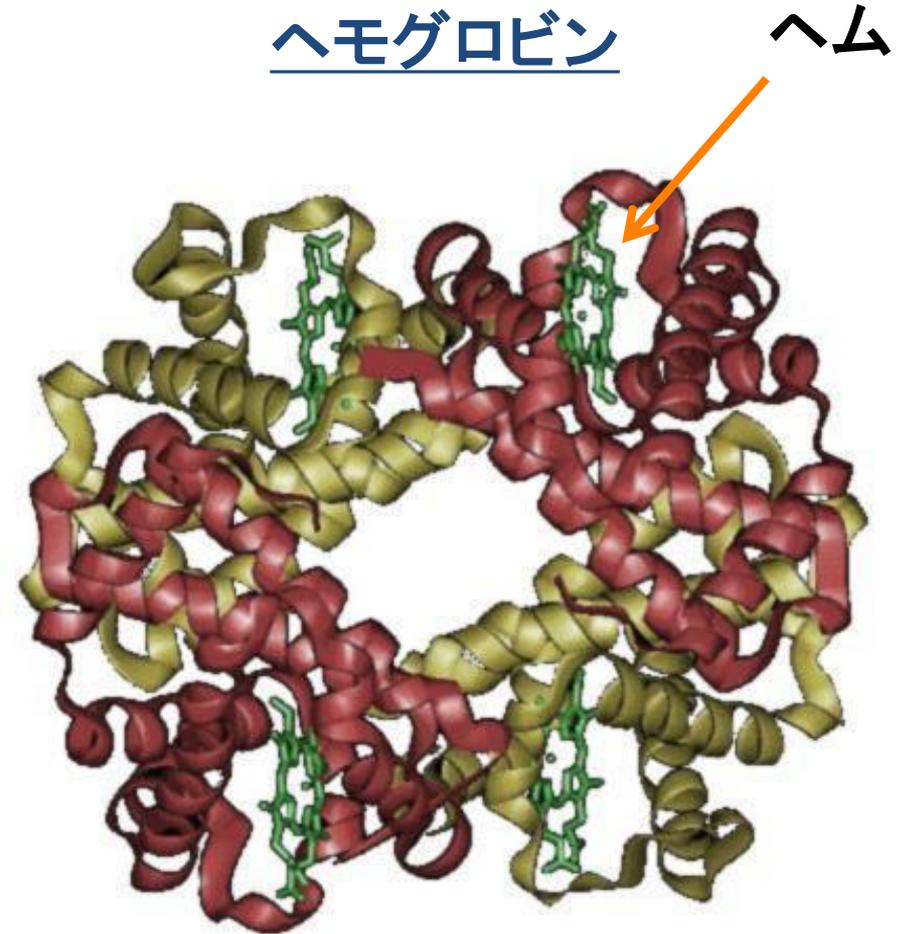


ヘム (heme, haem)



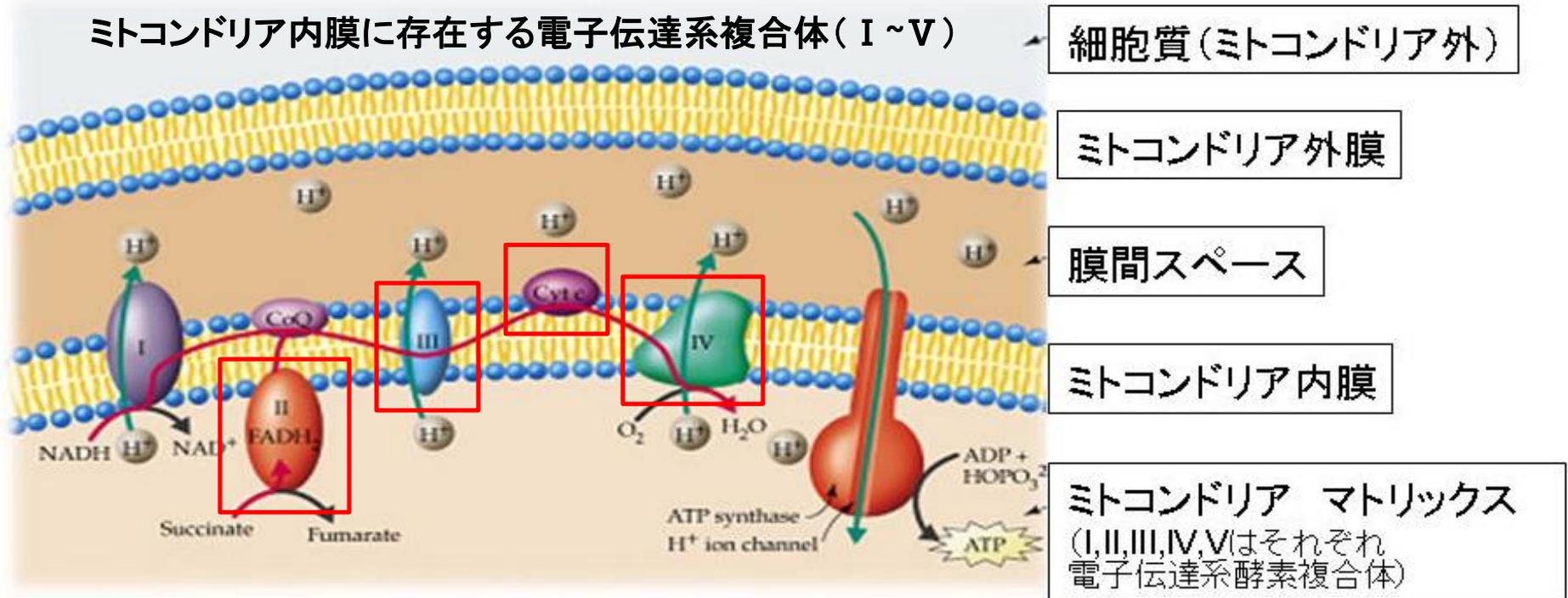
哺乳類では、8分子のALAから、1分子のヘムが作られる。ヘムの生合成には**鉄**も必要

ヘモグロビン



4量体($\alpha_2\beta_2$ 4量体)を形成し、各サブユニットにヘムが1分子結合している。酸素はヘムの鉄に配位する

ミトコンドリアのエネルギー産生(ATP合成)には ALA(ヘム)が必須

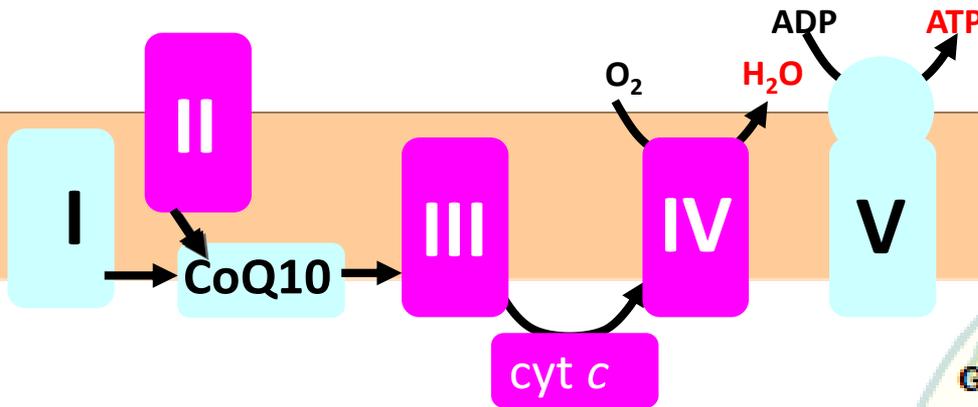


好氣的ATP合成を行う、ミトコンドリア電子伝達系
Complex II,III,IVおよびシトクロームcの活性発現には、
補欠分子として、ヘムが必要

**正常なミトコンドリア機能(ATP合成・膜電位の維持)の発
揮にはALA(ヘム)の適正な供給が必須**

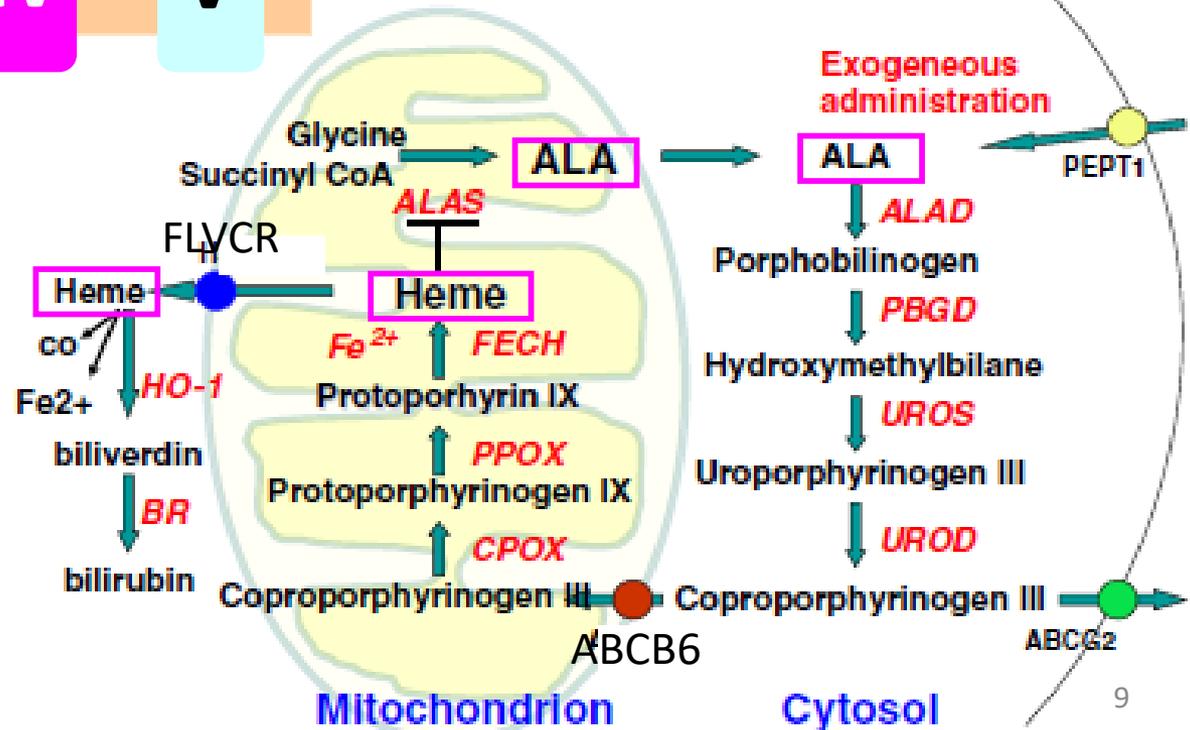
5-ALA becomes constituents of mitochondrial respiratory chain complexes

[Model of Mitochondrial Respiratory Chain]



[Heme Biosynthesis Pathway]

Int Immunopharmacol. 2011; 11(3):358-65. (modified)



Complex II, III, IV,
cytochrome c are
heme enzymes

治験薬

5-ALA

SFC

<ミトコンドリア>

<細胞質>

5-ALA

5-ALA

ポルフィリン

ポルフィリン

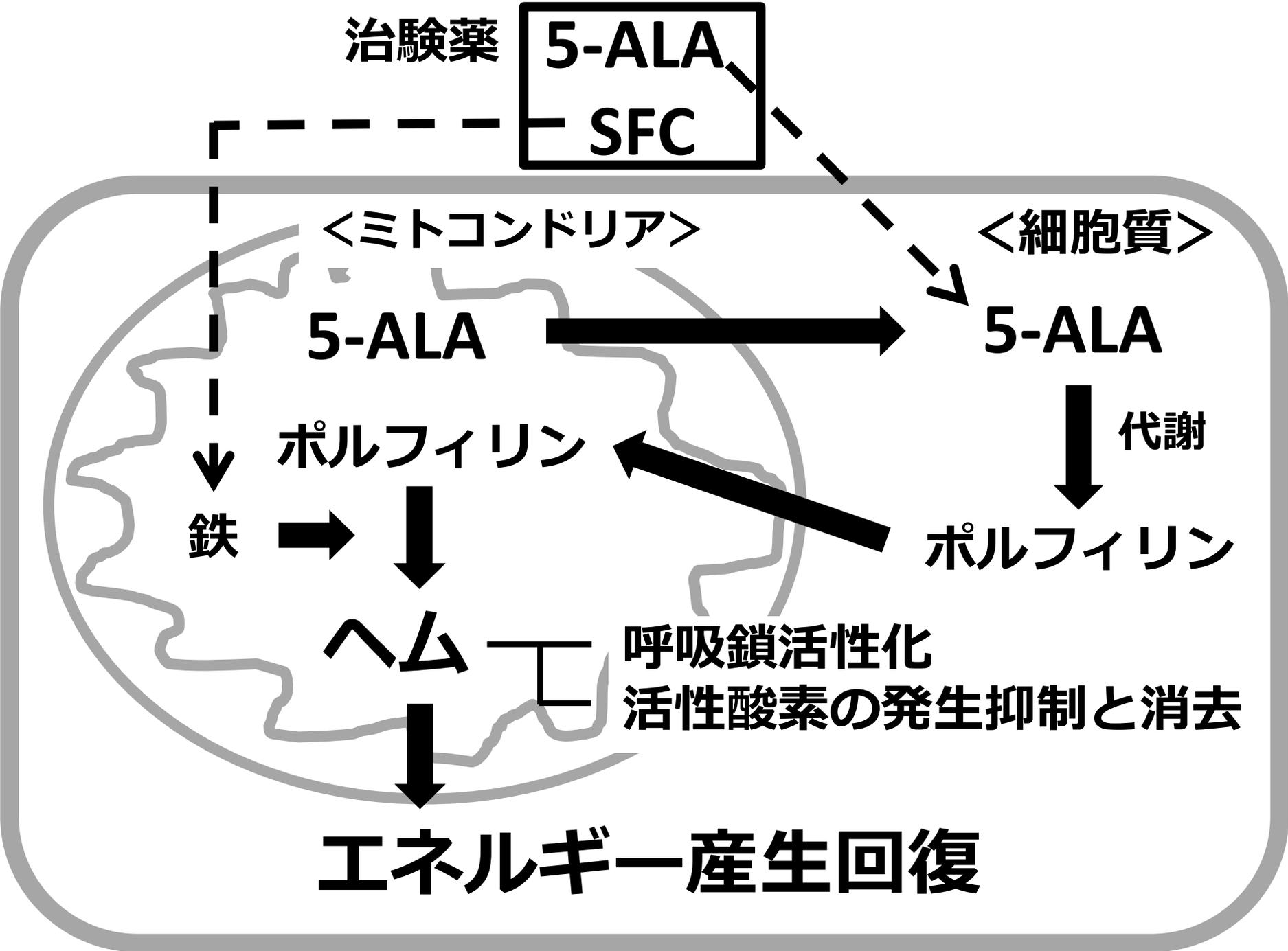
鉄

ヘム

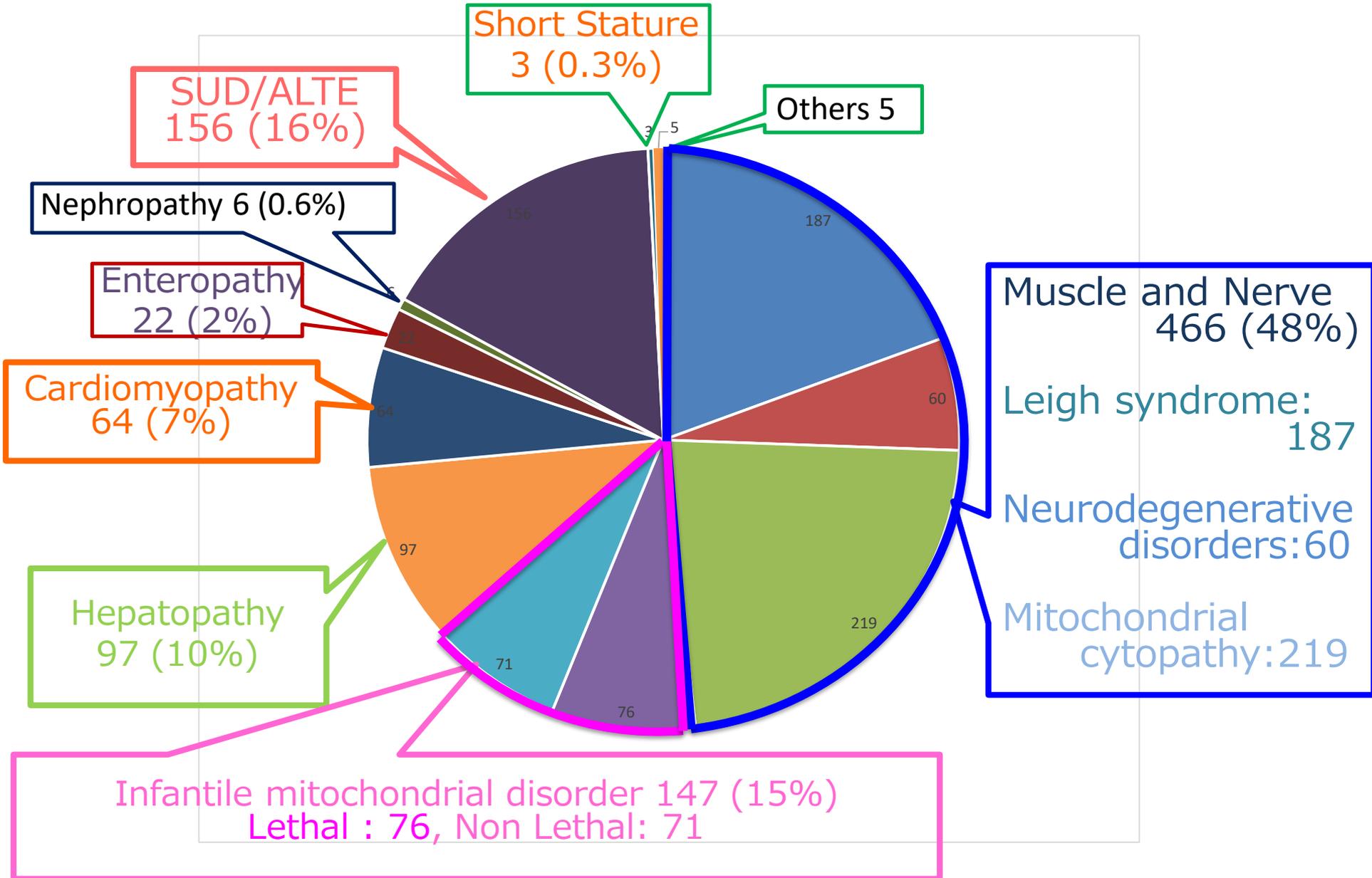
呼吸鎖活性化

活性酸素の発生抑制と消去

エネルギー産生回復



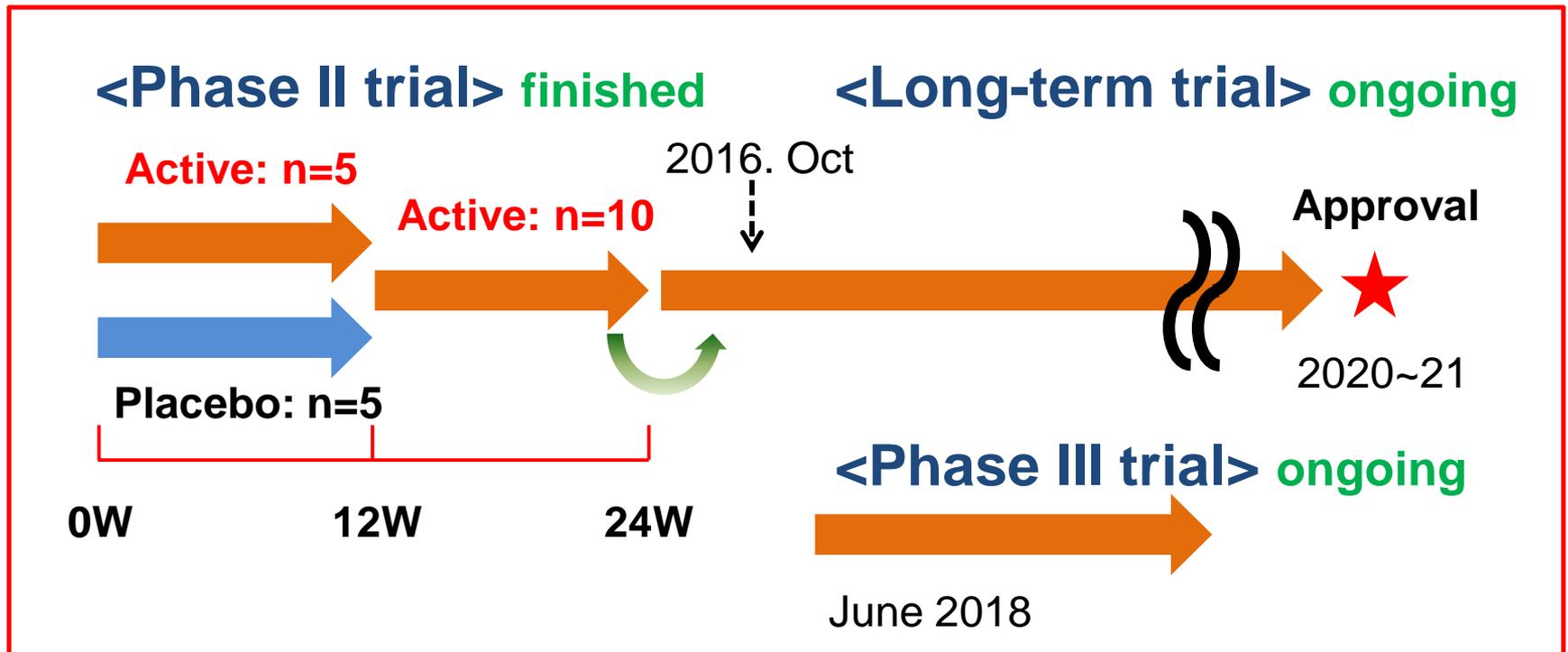
Clinical diagnosis (n=973)



Investigator-initiated Clinical Trial

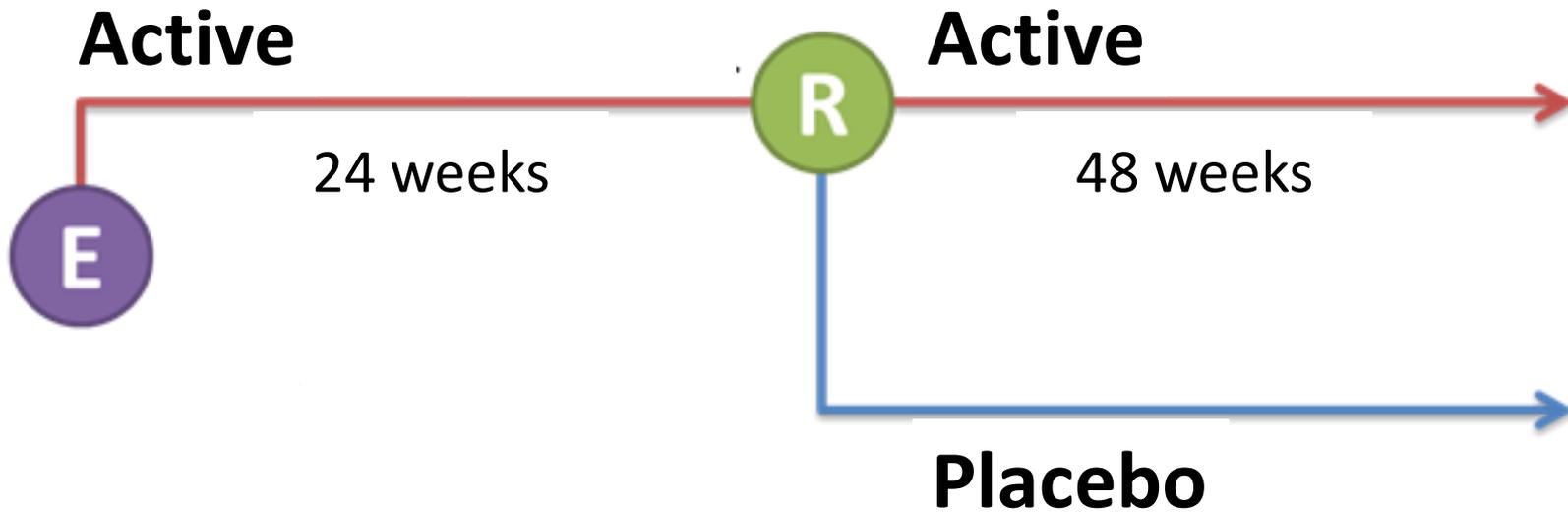
(coordinator: Prof. Ohtake, Saitama Medical University)

- ❑ The last patient did complete the study in March 2016 and move to the long-term trial.
- ❑ 90% of patients are existing.
- ❑ Clinical evaluations by doctors were almost good.
- ❑ Individual data need to be analyzed in detail.



An outline of Phase III study, June 2018.

Responder
(Judged by modified NPMDS score.)



Double blind,
Randomized withdrawal trial

Now ongoing

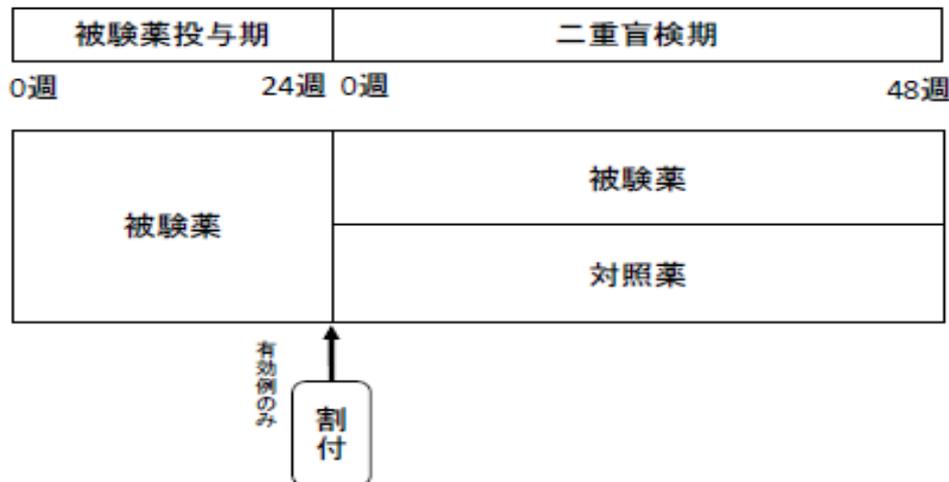
目的、デザイン、対象症例

■ 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プラセボと比較、検討する。

■ 治験デザイン

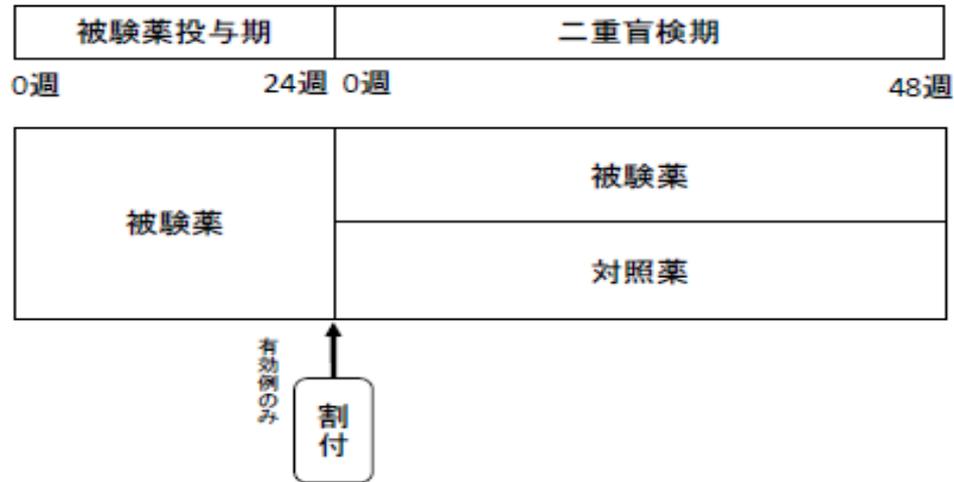
多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照二重盲検並行群間試験



二重盲検期に移行できる症例

被験薬投与期に脳神経症状及び筋症状のNPMDSスコアが1つでも改善した症例

二重盲検期移行のポイントとなる項目



二重盲検期に移行できる症例

被験薬投与期に脳神経症状
及び筋症状のNPMDSスコアが
1つでも改善した症例

NPMDS

Section I

聴力(障害)、コミュニケーション(障害)、セルフケア、移動(障害)

Section III

視覚障害、眼瞼下垂や眼球運動(障害)、筋症、小脳失調、
錐体路兆候(症状)、錐体外路症状、末梢神経障害

目標症例数、治験実施期間

■ 対象症例

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病

■ 目標症例数

40例

■ 治験実施期間

2018年6月～2021年1月

■ 治験薬投与期間

72週間

治験薬 (SPP-004)

■ 治験薬の組成

	5-ALA HCl カプセル	SFCカプセル	対照薬
名称	5-アミノレブリン酸塩酸塩 (5-ALA HCl)	クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC)	①5-アミノレブリン酸塩酸塩プラセボ (5-ALA HClプラセボ) ②クエン酸第一鉄ナトリウム (SFC)
含量	5-アミノレブリン酸塩酸塩25mgを含有	クエン酸第一鉄ナトリウム39.22mgを含有	①5-ALA HCl カプセルと識別不可能なプラセボカプセル剤 ②1カプセル中にSFCを20 mg含有するカプセル剤

■ 治験薬の用法・用量

5-ALA HClカプセル及びSFCカプセルを下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

体重*	1日投与量 (5-ALA HCl / SFC)	服用回数及び1回あたりの5-ALA HCl、SFC 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60kg未満	150mg / 235.32mg	1日2回 朝3カプセル、夕3カプセル

*治療期診察時点の体重

評価項目

■ 主要評価項目 有効性

二重盲検期48週時点の「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合

「治験薬の効果が不十分」と判断する基準

- ①被験薬投与期に「有効」とされた脳神経症状及び筋症状のNPMDSスコアが、二重盲検期の連続する2時点でいずれも1点以上悪化した場合を効果不十分と判定する。
- ②評価が行えない場合は、その欠測時期を除き、その前後2時点で評価する。
- ③被験薬投与期に「有効」とされた脳神経症状及び筋症状のNPMDSスコアが複数あった場合でも、その中の1項目が悪化した場合を効果不十分と判定する。

評価項目

■ 副次評価項目

- ①二重盲検期24週時点及び36週時点の「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合
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)
- ②The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) Section I~III
- ③NPMDS Section I、II、III
- ④NPMDS Section I~IV
- ⑤血中FGF21値
- ⑥体重
- ⑦身長
- ⑧頭
- ⑨血中GDF-15値
- 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)
- ⑪全般改善度
- ⑫脳MRI
- ⑬生命予後
- ⑭呼吸器離脱期間
- 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)

安全性

有害事象、副作用

選択・除外基準

■ 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。

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。

① 進行性の中樞神経症状を有する

② 脳幹および(あるいは)大脳基底核の症状を呈する

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*

*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。

2) 同意取得時の年齢(月齢)が3ヶ月以上の患者。

3) 同意取得時に5-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。

4) 代諾者(親権者または後見人)または患者本人からの文書同意取得が可能な患者**。

**ただし、代諾者の同意においても、患者本人に同意能力がある場合には可能な限り文書による同意を取得する。

選択・除外基準

■ 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。

- 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1型などの有機酸代謝異常症などと診断された患者
- 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) 5-ALAないし鉄材への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) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性を有する患者
- 8) 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

検査・観察スケジュール

	同意	観察期		被験薬投与期												二重盲検期												中止時 ¹⁶⁾	後観察
				0週	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週					
Day	-	-42日以内	-14日以内	0	7	14	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	392	420	448	476	504	-	治験薬投与終了 28日後			
許容範囲 (日) ¹⁾	-	-	-	0	±1	±3	±7	[-7日間] / [+14日間]						[-7日間] / [+14日間]												治験薬投与中 止後7日以内	±7		
同意取得	●																												
被験者背景調査 ²⁾		●																											
登録			●																										
割付 ³⁾												●																	
診察			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン (血圧、脈拍)			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
身長、体重、頭囲			●									●																	
臨床検査			●									●																	
	血液学的検査 ⁴⁾											●																	
	血液生化学的検査 ⁵⁾											●																	
	尿検査 ⁶⁾											●																	
血中FGF21、血中GDF-15			●									●																	
妊娠検査 ⁷⁾			●																										
生検		●										●																	
12誘導心電図		●										●																	
心エコー		●										○																	
ABR検査		●										○																	
胸部X線 (正面のみ)		●										○																	
脳MRI ⁸⁾		●										○																	
呼吸鎖酵素複合体活性、酸素消費量 ⁹⁾			○									○																	
NPMDS ¹⁰⁾			●									●																	
脳神経症状又は筋症状 ¹¹⁾			●									●																	
全般改善度			●									●																	
脳卒中様発作回数 ¹²⁾			●									●																	
呼吸器離脱期間 ¹³⁾			●									●																	
生命予後			●									●																	
治験薬の投与																													
有害事象の収集 ¹⁴⁾																													
併用薬・併用療法の調査 ¹⁵⁾																													
症状日誌			●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

●: 必須項目 ○: 任意項目

中止基準

■ 中止基準

以下の中止基準に該当する場合は、治験を中止する。

- 1) 被験者(代諾者)より中止の申し入れがあった場合
- 2) 本治験の対象として明らかに不適格であることが判明した(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と診断された場合を含む)場合
- 3) 被験薬投与期において、有効性が認められないため、治験責任(分担)医師が治験の継続が妥当でない判断した場合
- 4) 二重盲検期において、「治験薬の効果が不十分」と治験責任(分担)医師が判断した場合
- 5) 有害事象等の発現のため、治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断した場合
- 6) 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判断した場合
- 7) その他、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合

併用禁止薬・併用可能薬剤

■ 併用禁止薬

以下に示す薬剤・療法は、治験期間（同意取得後から二重盲検期終了時または中止時まで）を通じて併用を禁止する。

- ・5-ALA HClを含有する医薬品（「アラベル[®]内用剤1.5g」、「アラグリオ[®]顆粒剤分包1.5g」）
- ・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）。鉄分を補うための鉄を主成分としたサプリメントも含む。
- ・ミトコンドリア病に対する治験が実施されたあるいは実施中の医薬品（EPI-743）
- ・5-アミノレブリン酸リン酸塩含有食品 S

■ 併用可能薬剤

・タウリン、L-アルギニン、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。

・L-アルギニン製剤又はエダラボン製剤

治験薬投与開始後、脳卒中様発作が発現した場合は、発作が消失又は安定するまでL-アルギニン静注剤又はエダラボン製剤を使用してよい（複数回使用可）。

L-アルギニン静注剤：発作1回につき、隔日投与とする。L-アルギニンの内服ができるまで、静注を継続する。

エダラボン製剤：発作1回につき、1日2回、連日使用とする。脳卒中様発作が消失するまでとする。

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）

ーキックオフミーティング議事次第ー

日時：2018年6月16日(土) 10時30分～16時00分

場所：TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4K

第1部		
プログラム	担当者	時間
1 開会のあいさつ	埼玉医科大学 大竹明	10:30～(5分)
2 実施医療機関、関係者の紹介	各機関代表	10:35～(10分)
3 ミトコンドリア病について	埼玉医科大学 大竹明	10:45～(10分)
4 治験実施計画の概要について	埼玉医科大学 大竹明	10:55～(20分)
5 呼吸鎖酵素複合体活性及び酸素消費量検査の原理・検査手順について	埼玉医科大学 原嶋宏子	11:15～(10分)
10 質疑応答	参加者全員	11:50～(10分)
休憩 (12:00～12:35)		
11 EDC トレーニング	DOT ワールド株式会社 五十嵐史弥	12:35～(15分)
12 登録、割付の手順及び費用について	イーピーエス株式会社 泉原未幸	12:50～(15分)
13 治験契約について	埼玉医科大学 箕輪真嗣	13:05～(5分)
14 治験経費について	埼玉医科大学 原嶋宏子	13:10～(5分)
15 連絡事項・スケジュール等について	株式会社 CTD 中村和央	13:15～(20分)
16 質疑応答	参加者全員	13:35～(10分)
(13:45～13:55)		
第2部		
プログラム	担当者	時間
17 NPMDS 評価者トレーニング	国立成育医療研究センター 阿部裕一	13:55～(120分)
18 閉会のあいさつ	埼玉医科大学 大竹明	15:55～(5分)

総計2時間以上におよぶ小児神経専門医(治験調整医師:阿部)による解説
当日参加できなかった医師へはDVDで補修を実施し、その確認も残す

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)における治験薬の有効性の評価と
Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale
(NPMDS)について

国立成育医療研究センター 神経内科

阿部裕一

本治験における治療薬の有効性の評価とNewcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale, **NPMDS**

- 本治験における治療薬の有効性の評価については、

(1) 主要評価項目

二重盲検期48週時点の「**治験薬の効果が不十分**」となった被験者の割合

「**治験薬の効果が不十分**」と判断する基準

- ①被験薬投与期に「有効」とされた**脳神経症状及び筋症状のNPMDSスコアが、二重盲検期の連続する2時点でいずれも1点以上悪化した場合を効果不十分と判定する。**
- ②評価が行えない場合は、その欠測時期を除き、その前後2時点で評価する。
- ③被験薬投与期に「有効」とされた脳神経症状及び筋症状のNPMDSスコアが複数あった場合でも、**その中の1項目が悪化した場合を効果不十分と判定する。**

NPMDSを用いて適切に評価することが重要になっています

(2) 副次評価項目

- ① 二重盲検期24週時点及び36週時点の「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合
- ② 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)
- ③ NPMDS Section I-III
- ④ NPMDS Section I、II、III ⑤ NPMDS Section I~IV
- ⑥ 血中FGF21値 ⑦ 体重 ⑧ 身長 ⑨ 頭囲 ⑩ 血中GDF-15値
- ⑪ 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)
- ⑫ 全般改善度⑬ 脳MRI ⑭ 生命予後 ⑮ 呼吸器離脱期間
- ⑯ 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)

副次評価項目においてもNPMDSスコアが評価対象に含まれています。

注意点

- 本治験では、オリジナルのNMPDS(英語版)そのものを使用する訳ではありません
- できるだけスコアの曖昧さを排除する目的で、オリジナルのNPMDSと若干異なる表現や評価指標へ変更した箇所があります
- 本治験では配布する**日本語版NPMDS**をご使用いただきご評価くださるようお願いいたします
- 本治験でNPMDSと表現／記載されている場合は、オリジナル版ではなく**日本語版NPMDS**を意味します

MITO治験モニタリングについて

■ モニター

- [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
- 弊社モニター責任者: [REDACTED]

■ モニタリング方針

- 「**実地**モニタリング」と**EDC**を利用した「**遠隔**モニタリング」を実施
- **医師主導治験**のため、IRB対応などの手続き支援等は**未対応**

■ モニタリング計画

① 実施体制の確認(開始前)

各施設のIRB審査資料, **実施体制**、**精度管理**について確認

② 適格性確認

登録例は、「各施設の**1例目**」まで、「**速やか**」に実地モニタリング

割付例は、「各施設の**1例目**」まで、「**速やか**」に実地モニタリング

③ 治験継続中の**プロトコル遵守状況**と**安全性確保状況**の確認(実地, 遠隔)

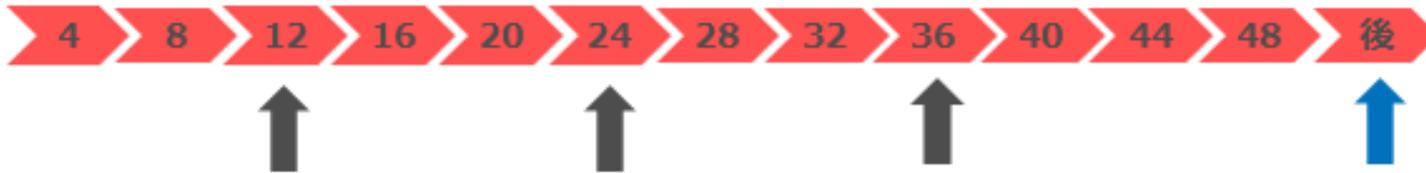
- 実地モニタリング ← 症例visit状況に応じて実施
- 遠隔モニタリング (visit 毎) ← visit から**5営業日以内**にEDC入力を!

MITO試験の症例ごとのモニタリ

被験薬投与期



二重盲検期



↑ 登録時、割付時、後観察後は速やかにモニタリングを実施

↑ 各施設の症例数やvisit状況に応じてモニタリングを実施

症例ファイルを弊社にてご用意しております。
随時、各ご施設にお送りいたします。

監査の内容

- システム監査
- 実地監査

システム監査 (実施体制の監査)

- ◆ 被監査部門：治験調整事務局
- ◆ 監査実施時期
 - 1症例目登録後速やかに
- ◆ 監査対象
 - 治験実施体制、SOP等治験関連文書（治験調整医師関連業務）
- ◆ 監査報告書提出先
 - 埼玉医科大学病院長
 - 埼玉医科大学病院治験責任医師
 - 治験調整医師（写し）

医療機関での実施状況監査

◆ 被監査部門

実施医療機関3施設

- 症例数、SAEの発生状況、GCP遵守状況を考慮して決定

◆ 監査実施時期

- FPI～LPOまで

(EDCデータとモニタリングの状況を見て時期を決定)

◆ 監査対象

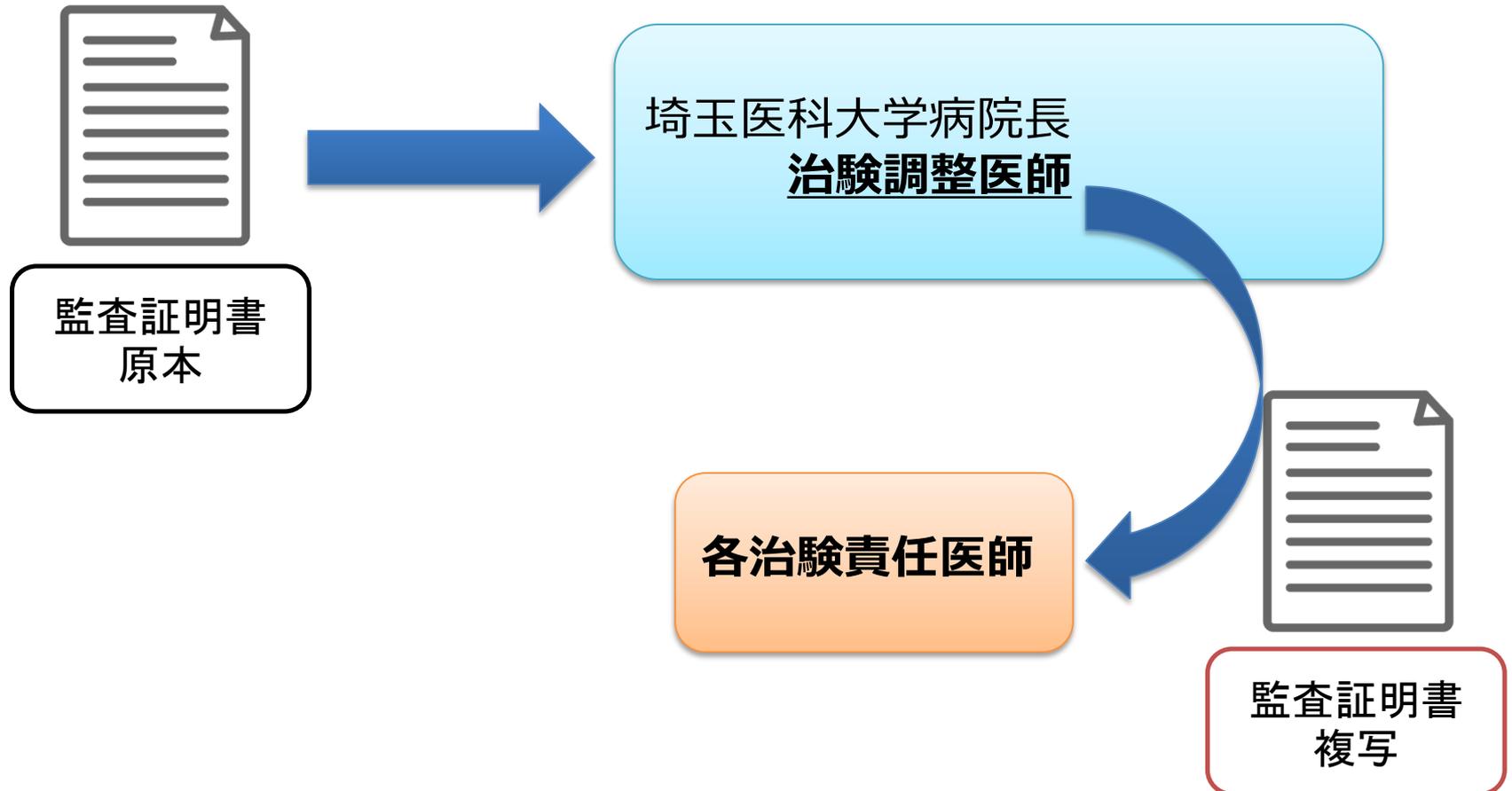
治験の手続き書類、EDCデータ、原資料

◆ 監査報告書提出先

監査を実施した医療機関の長、治験責任医師、
治験調整医師（写）

監査証明書の発行・提出先

- ◆ 治験調整医師が所属する実施医療機関の長へ提出



スケジュール

年	月日	内容
平成30年	5月18日	治験計画届提出(埼玉医科大学病院)
	6月16日	キックオフミーティング 治験調整医師への業務委嘱/受諾
	6月中	埼玉医科大学病院への治験薬初回搬入(被験薬投与期分)
	7~9月	実施医療機関におけるIRB審議
	7~9月	治験計画変更届書提出 ⇒IRBで承認が得られた実施医療機関の届出書を随時提出
	*調整中	安全性情報システム リハーサル(カット・ドゥ・スクエア)
	8~10月	治験計画変更届書の提出が済んでいる実施医療機関へ治験薬納品、治験開始
	11~12月	被験者組み入れ期間終了
平成31年	5~6月	最終症例の被験薬投与期24週間の投与終了(二重盲検期に移行)
平成32年	5~6月	最終症例の二重盲検期48週間の投与終了

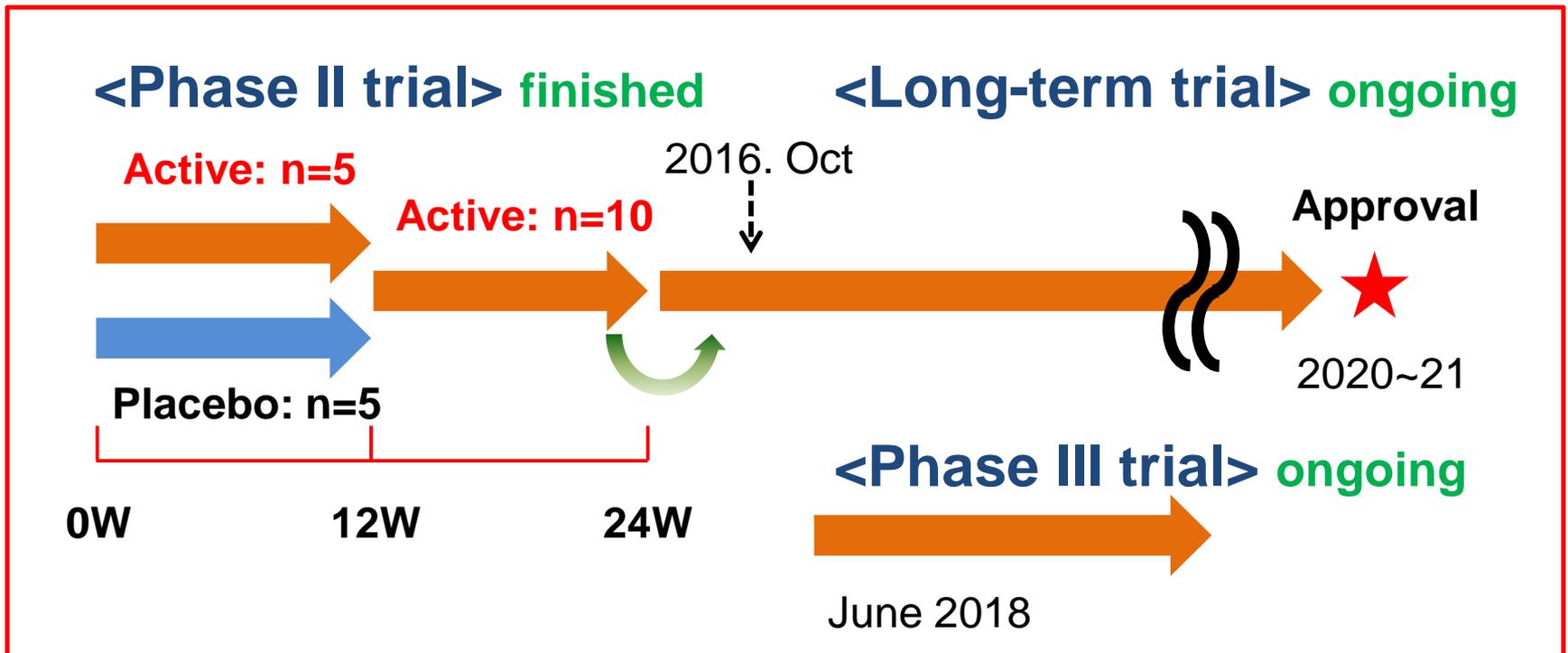
施設番号	実施医療機関名	候補症例数	実施例数
11	埼玉医科大学病院	16	15
12	北海道大学病院	3	6
13	自治医科大学付属病院	3	3
14	千葉県	1	9
15	東京都		2
16	藤田医科大学病院	6-8	9
17	京都第一赤十字病院	3	4
18	市立豊中病院	3	6

計54症例
(脱落例0)

Investigator-initiated Clinical Trial

(coordinator: Prof. Ohtake, Saitama Medical University)

- ❑ The last patient did complete the study in March 2016 and move to the long-term trial.
- ❑ 90% of patients are existing.
- ❑ Clinical evaluations by doctors were almost good.
- ❑ Individual data need to be analyzed in detail.



Acknowledgements

Harashima

Ajima M, Ishii
Ogawa E, Kuranobu

Intractable Dis
Kichito Y, Hir



aki T, Sasaki N

oka
yam



i M

tendo University
da M, Mizuno Y

All Patients and their doctors in charge



A close-up photograph of a white cat with striking blue eyes. The cat is looking directly at the camera with a calm expression. The background is slightly blurred, showing a white wall with a light switch and a ceiling with recessed square lights.

Thank you
for your attention !!