

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病に対する医師主導治験

(SPP-004 PMDA<<https://www.pmda.go.jp/files/000244691.pdf> >)

— 試験結果について —

第6回ミトコンドリア病研究公開フォーラム

2022年2月5日

埼玉医科大学病院 小児科 大竹 明

国立成育医療研究センター 神経内科 阿部 裕一

本発表は現在実施中の治験結果を含みますが、適応外使用を推進することを目的としておりません。

COI開示

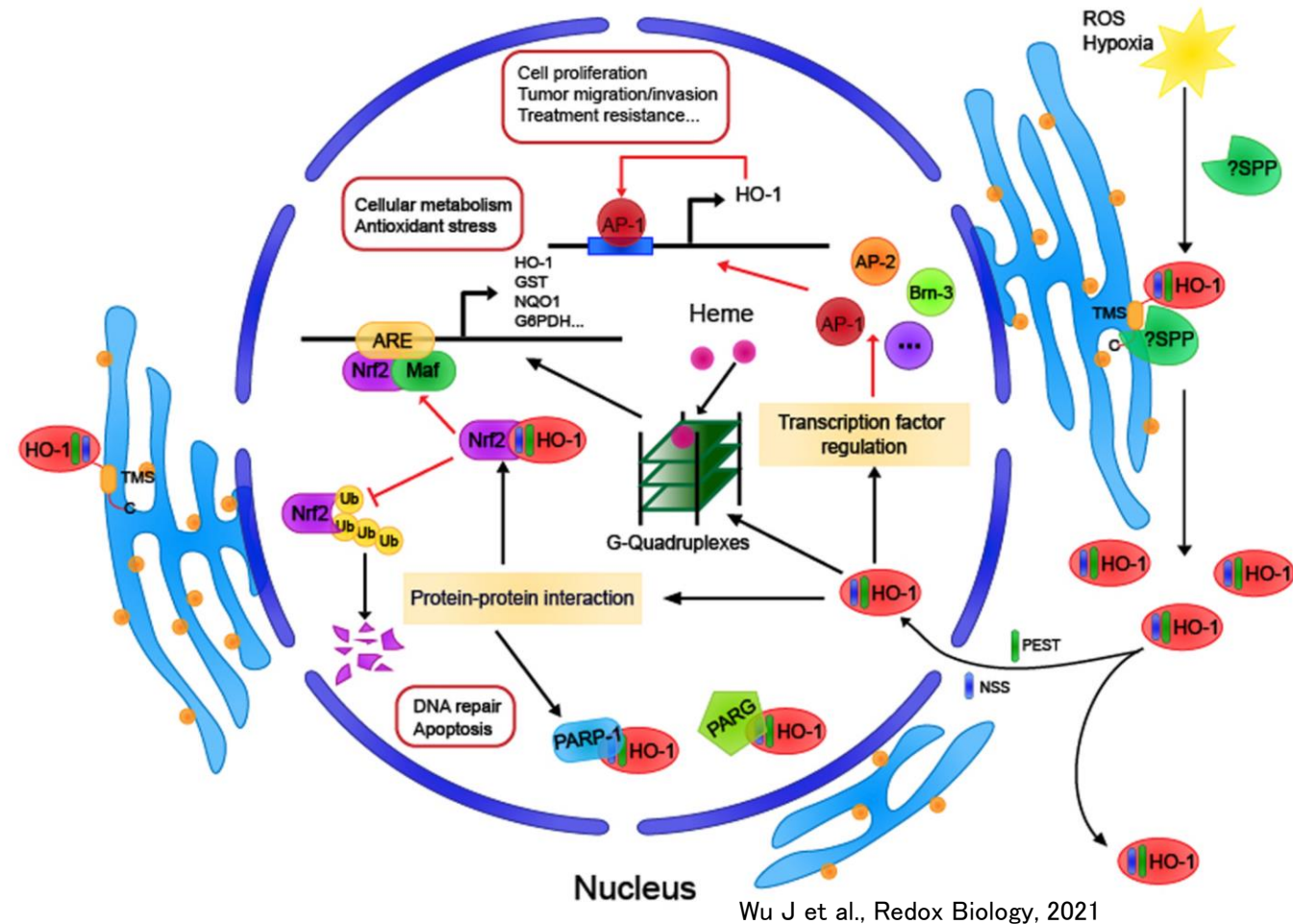
発表者名：大竹 明、阿部 裕一

演題発表の内容に関連し、COI関係にある企業を開示します。

- 研究費、治験薬：SBIファーマ株式会社

患者由来細胞における5-ALA+SFCの効果

- ミトコンドリア呼吸鎖複合体I – IVの発現亢進。
- OCR、ATP産生量を指標としたミトコンドリア機能を改善。
- ミトコンドリアDNAコピー数が増加。
- 抗炎症効果、酸化ストレスの軽減に関するHO-1の発現亢進。



HO-1は核内で転写因子調節、細胞保護に関わる遺伝子の発現に関与。

治験の概要(1/3)

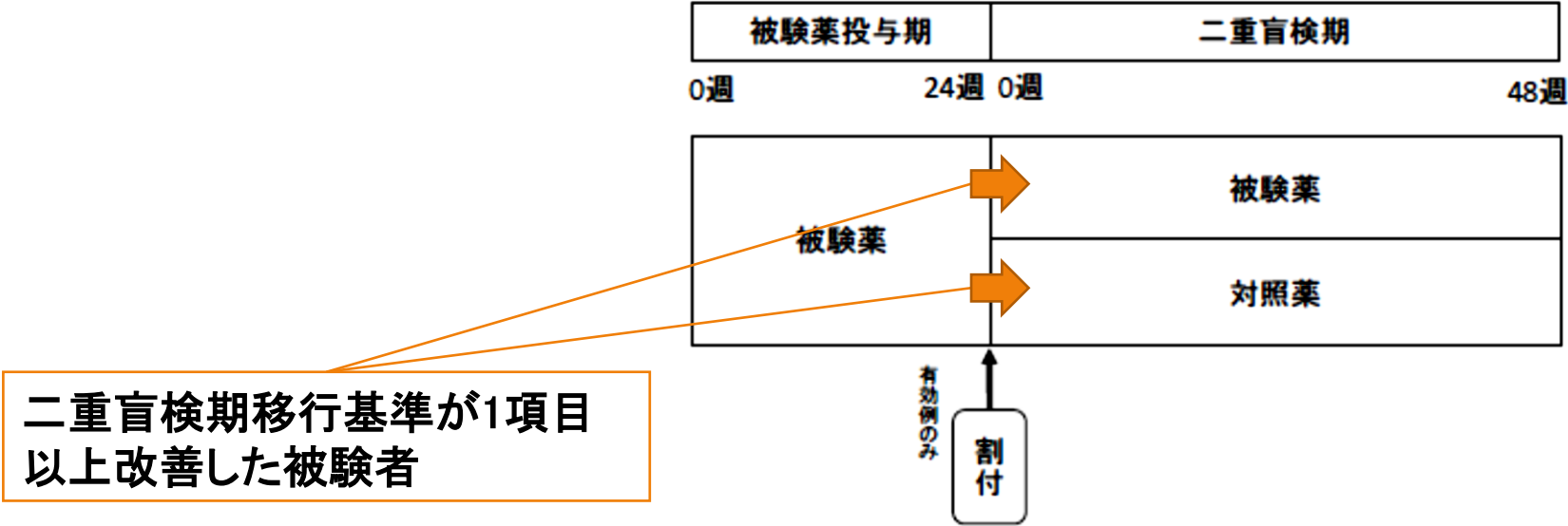
項目	内容
治験課題名	SPP-004のミトコンドリア病を対象とした多施設共同試験(検証試験)
計画書番号	SPED-ALA-003
治験の目的	脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象に、アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA HCl)及びクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較、検討する。
治験デザイン	多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照二重盲検並行群間試験
対象	脳神経症状を中心とするミトコンドリア病
治験薬	被験薬: 1カプセル中に5-ALA HClを25 mg含有するカプセル剤及び1カプセル中にSFCを39.22 mg含有するカプセル剤 対照薬: 1カプセル中に5-ALA HClカプセルと識別不可能なプラセボカプセル及び1カプセル中にSFCを20 mg含有するカプセル剤
用法・用量	被験薬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。 治験薬の投与量は、治験期間中を通じ被験薬投与期の観察期診察時点の体重に基づいた投与量とする。
目標症例数	40例(被験薬投与期の登録目標症例数)
治験実施期間	2018年6月～2021年1月

治験の概要(2/3)

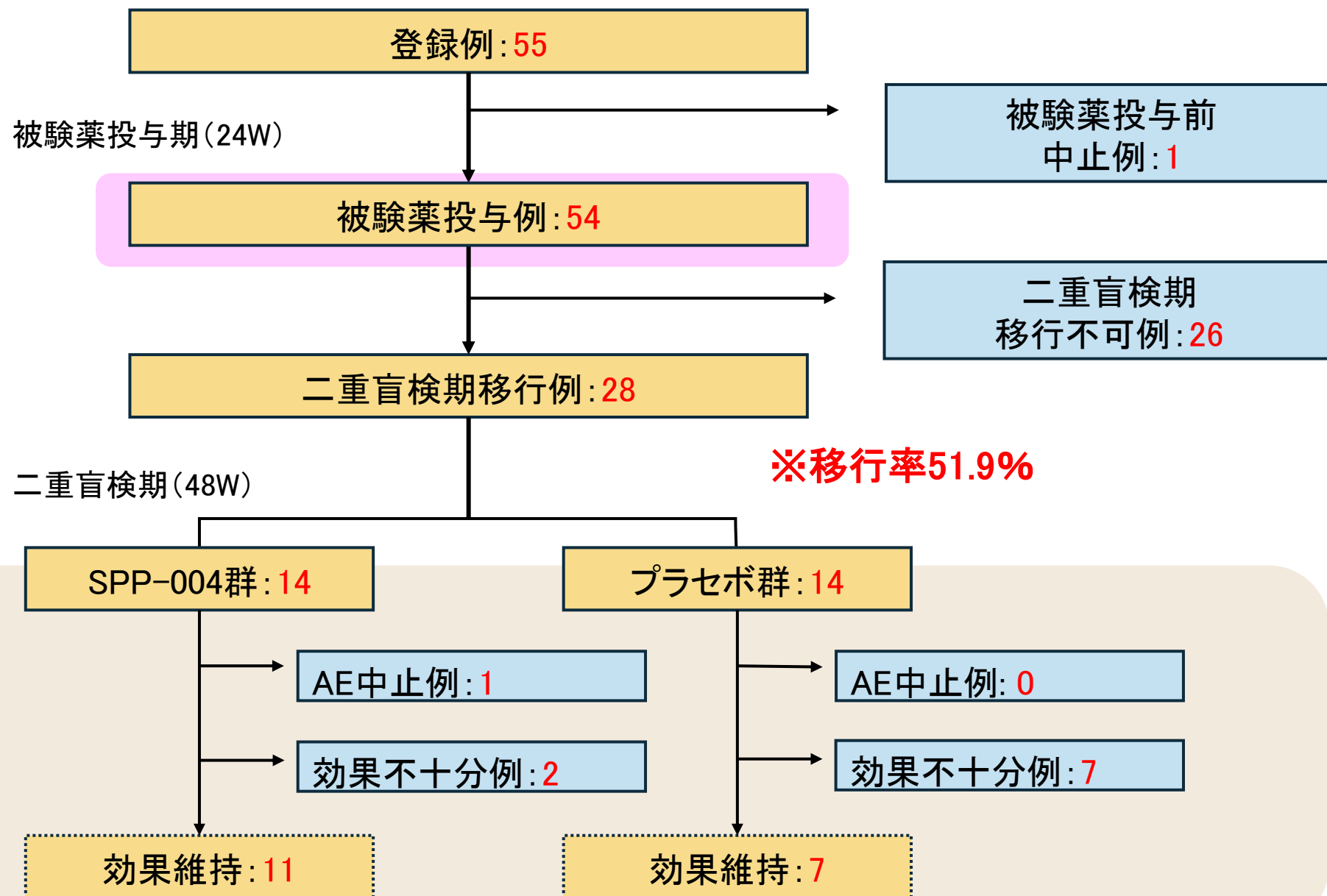
項目	内容
主要評価項目	二重盲検期48週時点の「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合
副次評価項目	①二重盲検期24週時点及び36週時点の「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合 ②二重盲検期開始時から治験薬の効果が不十分となるまでの期間(日数) ③The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) Section I~III ④NPMDS Section I、II、III ⑤NPMDS Section I~IV ⑥血中FGF21値 ⑦体重 ⑧身長 ⑨頭囲 ⑩血中GDF-15値 ⑪皮膚線維芽細胞における呼吸鎖酵素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様発作症状を有する被験者のみ)

治験の概要(3/3)

項目	内容
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。 (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。 (2) 二重盲検期への移行を被験者(代諾者)が希望している。 *有効性評価対象とする脳神経症状又は筋症状 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 (赤字は2歳以上のみの項目)



解析対象集団の内訳



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
 - SPP-004 vs プラセボ = 15.4% vs 50.0%
 - 数字は上回ったが、両群間に有意差は認めず

結果:「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合

数字は上回ったが、両群間に有意差は認めず

SPP-004 vs プラセボ = 15.4% vs 50.0%

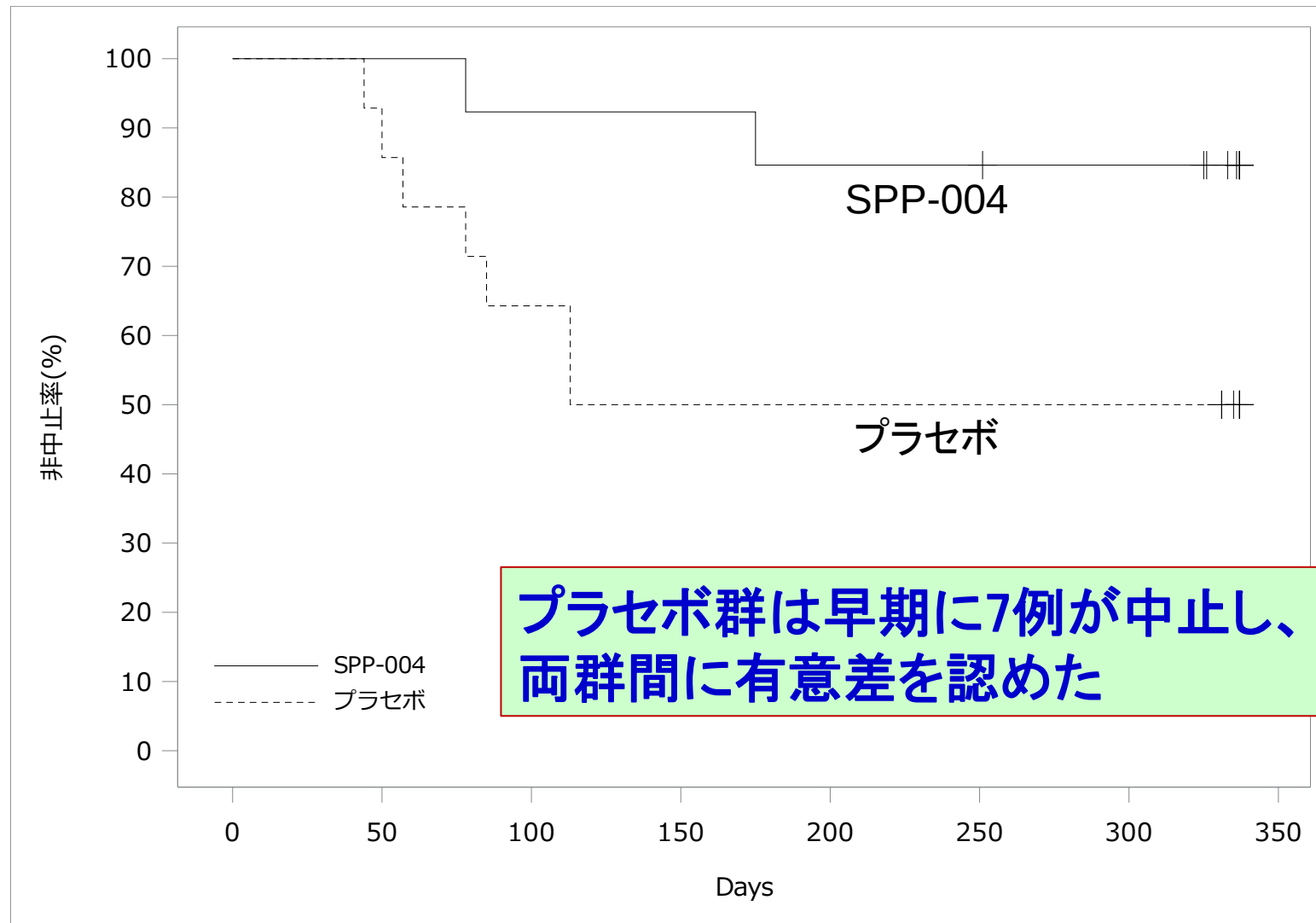
項目	SPP-004		プラセボ			割合の差	層別因子で調整した割合の差
	例数 (%)	95%CI	例数 (%)	95%CI			
全体	13		14		%	-34.6	-22.2
効果が不十分	2 (15.4)	[1.9 - 45.4]	7 (50.0)	[23.0 - 77.0]	95%CI	[-65.7 - +2.4]	[-56.9 - +12.4]
効果維持	11 (84.6)	[54.6 - 98.1]	7 (50.0)	[23.0 - 77.0]	p値	0.1032 ^{※1}	0.2059 ^{※2}
発症年齢1歳未満	8		4		%	-25.0	
効果が不十分	0 (0.0)	[0.0 - 36.9]	1 (25.0)	[0.6 - 80.6]	95%CI	[-80.6 - +23.1]	
効果維持	8 (100.0)	[63.1 - 100.0]	3 (75.0)	[19.4 - 99.4]	p値	0.3333 ^{※1}	
発症年齢1歳以上	5		10		%	-20.0	
効果が不十分	2 (40.0)	[5.3 - 85.3]	6 (60.0)	[26.2 - 87.8]	95%CI	[-66.3 - +35.0]	
効果維持	3 (60.0)	[14.7 - 94.7]	4 (40.0)	[12.2 - 73.8]	p値	0.6084 ^{※1}	

※1: χ^2 検定
※2: Mantel Haenszel法

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
 - 主要評価項目と結果が同じだったため、割愛
- 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)
 - プラセボ群の効果が不十分になるまでの期間が短く、両群間に有意差を認めた。

効果不十分で中止となるまでの期間のKaplan-Meier曲線



解析対象: 二重盲検期移行例のFAS
解析期間: 二重盲検期

ログランク検定
 $P = 0.0486$

SPP-004 : N=13
Placebo : N=14

副次評価項目

- ③脳神経症状と筋症のNPMDSスコアの推移

- ベースラインからの変化量はSPP-004群の方が大きく、SPP-004群は二重盲検期移行後も改善が継続する傾向であった。一方プラセボ群は二重盲検期移行後、悪化する傾向であったが、バラつきが大きかった(次ページ)。

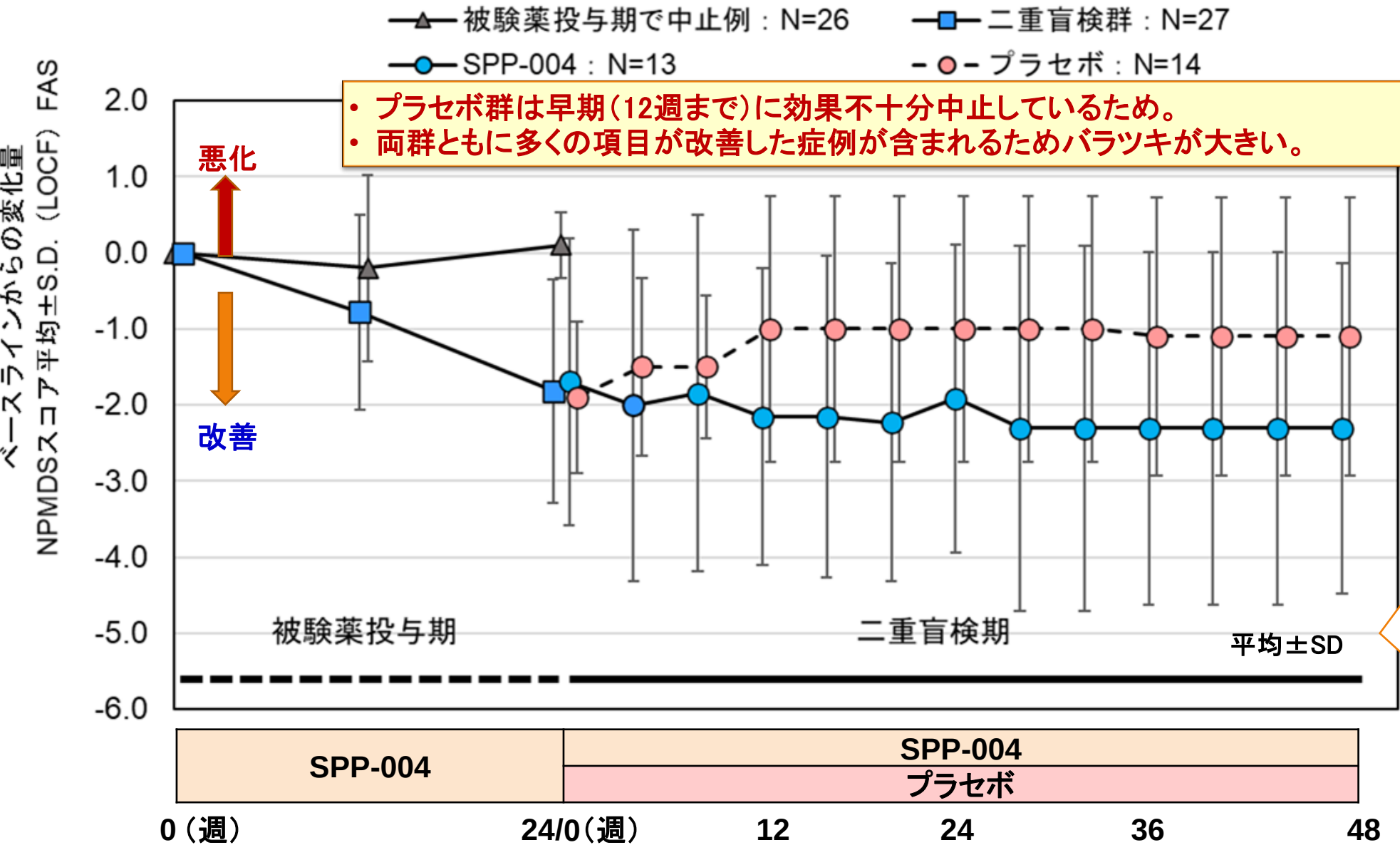
- ③～⑤NPMDSスコア

- 有効性を強く主張する結果ではなかった。

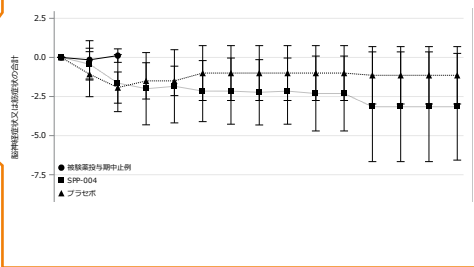
- ⑥～⑬

- 有効性を強く主張する結果ではなかった

変化量(脳神経症状と筋症のNPMDSスコア合計)



一部データの間違いがあり、治験総括報告書には修正されないまま、下記の表が掲載されている。本データは、SBIファーマ社より提供された、修正後のデータを示している。



治験調整医師としての見解

- SPP-004の安全性は確認できた。
- QOLを改善することにおいては、少なくとも一部の患者さんにおいては、格段の効果を認めた。
- 効果不十分で中止となるまでの期間のKaplan-Meier曲線ではプラセボ群は早期に7例が中止し、両群間に有意差を認めた(ログランク検定、 $P = 0.0486$)。
- 残念ながら「第II、第III相試験ともに主要評価項目に有意差を認めなかった」。
- 昨年2回にわたり事前面談の形でPMDAに相談した結果、これ以上、国内での治験の継続は厳しいと判断した。
- 現在43名の被験者が組み入れられているSPED-ALA-004試験(長期投与試験)もまもなく終了させていただくことになる。
- 今後は事実を論文として公表すると共に、その内容をもとに海外における開発の可能性等の検討を続ける。