

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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： 学校法人久留米大学 医学部小児科 古賀 靖敏
3. 研究開発の成果

ミトコンドリア病はミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常によって発現する難治性進行性希少疾病である。本症では、エネルギー産生障害のために、種々の全身臓器不全症状が起り、臨床的には高乳酸血症としてみられることが多い。この乳酸値は、重症病型ほど高度に体内に蓄積し、早期に患者寿命を短縮する事が疫学研究で明らかにされた。さらには、高乳酸血症が長期に高値を持続する事で、さらなる病態の悪化を来す事がモデル動物で証明されている。しかしながら、高乳酸血症の病態治療薬は世界に存在しない。本研究では、ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症を治療し患者救済を目的として、ピルビン酸ナトリウム (PA) 治療法の開発・承認申請を計画している。PA創薬の上市に必要な1) 非臨床試験、2) GMP原薬の製造、3) 治験薬概要書作成、4) Phase1試験は、厚生労働科学研究の難治性疾患等実用化研究事業で、ステップ1として平成26年度までに完了した。被験薬が **First in human**の薬剤となるために、上市に必要な非臨床試験の申請データパッケージについては、PMDAの指導に従って実施し、安全性薬理試験、薬物動態試験、毒性試験などすべて終了し、治療薬開発に問題ないと考えられた。GMP原薬製造は、原材料を株式会社武蔵野化学研究所から購入し、PMDAの指導に従って塩野フィネス株式会社でGMP準拠した製造過程で製造し、安定性試験も終了した。この研究過程で、ミトコンドリア病の新規バイオマーカー (GDF15) を発見し平成26年1月15日に特許申請した (特願2014-005391、PCT/JP2015/50833)。今年度は、Phase2a試験実施のために平成27年6月12日に対面助言 (P3591) を受けた。しかし、この対面助言では、プラセボ対照比較試験を行う事、塩味があるプラセボを作成し、可能な限り盲検性を担保する事を指導された。これを受けて、プラセボについて種々の検討を加え、結果的にNaClを加えた乳糖を調整し、体重換算で患者に投与する事を決定した。指導に沿って、エントリー予定患者の6か月にわたる背景調査も完了し、その解析結果を合わせて平成28年3月14日、再度治験前対面助言 (戦P214) に臨んだ。その結果、対象疾患MELAS/MELAの病型に対して、プラセボ対照群間比較試験をPhase2a試験として6か月間実施する事となった。平成28年5月16日に久留米大学でのIRB承認後に、5月17日PMDAへ治験届を行う予定で進めている。また、Phase2a試験後には、長期試験として全例実薬試験を1年間実施する計画であり、この場合、除外基準に抵触しPhase2a試験にエントリー出来なかった重症症例に関しては、安全策としての中止基準を設けた上でエントリーし、治験実施する計画である。

ミトコンドリア病の新規バイオマーカー (GDF15) の体外診断薬の開発では、株式会社医学生物学研究所と共同で汎用品開発を行っている。すでにサンドイッチELISA試作品でも良好な成績が得られ、さらに新たに開発したラテックス試薬でも良好な臨床性能試験結果を得ている。GDF15の臨床的有用性は、NIH common data elementのミトコンドリア病部門でもすでに記載され、近々発刊されるNature Review Primerの初版のミトコンドリア病総説論文 (研究開発代表者が共著者) にも診断アルゴリズムのトップに記載される。PMDAの体外診断薬開発として戦略相談を平成28年6月に予定している。本研究で、世界初の高乳酸血症治療薬の開発と、診断および重症度判定の体外診断薬としてのGDF15を同時に開発し、日本初のグローバル治験および体外診断薬の開発事業として世界に発信する計画で、研究は順調に進んでいる。