

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多系統萎縮症の治療法開発研究
2. 研究開発代表者： 辻 省次（国立大学法人東京大学 医学部附属病院）
3. 研究開発の成果

本研究課題の目的は、COQ2 変異によるコエンザイム Q10 (CoQ10) の合成能低下が多系統萎縮症発症のリスクをもたらすという我々の研究成果に基づき、CoQ10 の投与による、多系統萎縮症に対する病態抑止型治療としての効果を検証することにある。製剤としては、bioavailability が高いことが証明されている還元型 CoQ10 (ユビキノール) を用いる。中枢神経系に対して十分な移行を実現するために高用量での投与を予定しており、そのために必要な、非臨床試験の充足性を確認し、第 I 相試験、第 II 相試験を実施する予定である。製剤については、これまでに、GMP 基準に基づく CoQ10 製剤の合成を完了している。

非臨床試験：これまでに、サルを用いた用量検討予備試験(1000 及び 2000mg/kg、8 週間投与)を実施し、用量反応関係、毒性を確認した (2015 年度)。血漿中薬物濃度が明らかにサル>イヌであることから、ヒトに 1 年以上投与する際に求められる、長期反復投与試験について、PMDA との相談の上で、サルを用いた 39 週間反復投与試験を、2015 年度に開始しており、2016 年度に完了する予定である。

第 I 相試験：高用量の CoQ10 投与についての、安全性、薬物動態を確認する(第)相試験を 2015 年 9 月に開始し、2つの用量について完了した。

第 II 相試験：現在進めているサルを用いた 39 週間反復投与試験を 2015 年度第 3 四半期に完了する予定で、その結果を含めて、PMDA との薬事戦略相談を行い、実施する予定である。第 II 相試験において、プライマリーエンドポイントとして採用することを予定している多系統萎縮症の臨床評価スケール (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSA-RS) は、国際的にも多系統萎縮症を対象とした治験でよく用いられているものであるが、その日本語訳がこれまで 2 つの異なるバージョンが存在したことから、それぞれの翻訳に関わったグループが協力して相談をして、2015 年度に改訂版を整備した。2016 年度に、この改訂版について、validation study を実施する予定である。

多系統萎縮症患者レジストリーの構築：治療効果を判定する上で、COQ2 変異の有無による層別化が必要になることから、患者レジストリーを構築し、多系統萎縮症の多くの方々に参加していただき、COQ2 の遺伝子型情報を含め、多施設共同ランダム化比較試験へのリクルートの体制を構築する。2015 年度に東京大学の IRB 承認を取得し、レジストリーシステムの構築を進め、2016 年度に運用を開始できる予定である。また、分担研究期間においては、2016 年度において、IRB 申請をしていただき、承認が得られ次第、レジストリーの運用に参加をいただく予定である。

#### 4. その他

特記事項なし。