

研究事業6. ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院 小児科 助教
研究協力者 山口 清次 島根大学医学部 小児科 教授
研究協力者 石毛 美夏 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 助教

研究要旨

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症例に対する、ベザフィブラート投与に関し、医師主導治験を開始した。国内症例の調査、治験対象症例の評価の結果、国内8施設で症例の候補が見出され、そのうち2014年3月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院で2例の症例登録を行った。症例の内訳は（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症2例）であった。治験に先立ち、各施設に於いて倫理委員会申請を行い、その許可を得た。主要評価項目として、筋症状の発作の発生頻度、副次評価項目として、クレアチニンキナーゼ値（CPK）、アシルカルニチン（AC）濃度、QOL 評価の変化を設定している。

A. 研究目的

本研究の目的はベザフィブラートのミトコンドリア脂肪酸代謝異常（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症、その他）患者に対する効果を確認することである。本疾患に対するベザフィブラートの適応拡大の為の医師主導治験を施行する。

B. 研究方法

本研究は、既に効果が報告されている結果について確認する検証的臨床試験である。ベザフィブラート錠の開発および製造販売会社であるキッセイ薬品工業株式会社と共に、平成25年7月に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に薬事戦略相談を行い、医師主導試験としての試験デザインの妥当性について相談を行い合意を得た。酵素学的もしくは遺伝学的に確定診断をされている患者を対象として、薬物の効果の有無を検討する。

対象患者は、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院、駿河台日本大学病院、岐阜大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、市立八幡浜総合病院、鹿児島市立病院、久留米大学病院の8施設において、症例の候補が見出され、そのうち2014年3月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院で2例の症例登録を行った。治験に先立ち、IRB 申請を行い、承認を得た。対

象患者には、十分な説明と、それに対して同意を取得し、書面で記載し保管を行った。本薬剤はすでに成人領域にて広く使用されているが、本治験に於いては、適応外使用及び用量での効果を検討する形式となるために、安全性に十分に配慮しながら実施している。

試験デザインについては、投薬前後の主要評価項目および副次評価項目について評価を行う。効果判定は主要評価項目である筋症状の発作頻度の改善、副次検査項目である血液検査結果（CPK、AC）、QOL 調査の改善により判定する。効果判定および副作用の確認のために、定期的な診察と採血を実施する（図1）。

C. 研究結果

2013年12月27日付けで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に初回治験届を提出した。

現在2例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症2例）において、治験を開始した。残りの実施医療機関についても、IRB 承認が得られ次第、治験届を行い、症例登録を進める予定である。

D. 考察

市販薬の適応拡大のために、医師主導治験を開始した。本薬剤の治験は世界初の試みであり、本治験における知見に全世界が注目している。これまで有

効な治療薬がなかった本疾患において、治療の可能性を見出す事が可能になることが予想され、本疾患に罹患患者の健康と将来の可能性に対して福音をもたらす可能性が考えられている。

E. 結論

ベザフィブラートによる脂肪酸代謝異常症に対する効果を実証するために、医師主導治験を開始した。世界に先駆けて、本疾患に対するベザフィブラートの有効性を証明し、疾患治療薬としての地位を確認したい。本治験の成果をもって、疾患に苦しむ患者さんの健康増進に寄与したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev 36: 21-27, 2014

2. 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学 41: 57-70, 2013

2. 学会発表

1. 白石秀明、竹内文也、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子、香坂 忍、高橋香代子、中根進児: 「脳磁場計測を用いた乳児・小児障害脳における言語機能獲得の予後評価」 第43回日本臨床神経生理学会 2013年10月7日(高知)

2. 白石秀明、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子: 「機能画像を組み合わせた症候性局在関連てんかん術前検討」 第22回北海道PET・SPECT研究会 2013年10月26日(札幌)

3. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」 第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日(広島・広島国際会議場・招待講演)

4. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス

2013年4月17日(八王子・八王子ホテルニューグランド・招待講演)

5. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日(大分・iichiko総合文化センター・招待講演)

6. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日(新潟市・朱鷺メッセ・招待講演)

7. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Grand Hilton Hotel Seoul, Seoul, South Korea・招待講演)

8. 白石秀明 「てんかん治療の連携を目指して - 診療連携・地域連携における問題点 - 」第7回東北てんかんフォーラム 2013年7月20日(仙台市・向陽グランドホテル・特別講演)

9. 白石秀明「てんかん治療・診断の新知見」第38回鹿児島てんかん研究会 2013年7月12日(鹿児島市・城山観光ホテル・特別講演)

10. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日(札幌市・京王プラザホテル・招待講演)

11. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日(印西市・日本医科大学千葉北総病院・招待講演)

12. 白石秀明「てんかん治療の新時代」第3回滋賀県のとんかんを考える会 2013年8月3日(草津市・クサツエストピアホテル・特別講演)

13. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」イーケプラ学術講演会 2013年8月24日(新潟市・朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター・特別講演)

14. 白石秀明「てんかん治療の新時代」Ekeppra学術講演会 2013年9月5日(前橋市・前橋テルサ・特別講演)

15. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」 釧

- 路てんかん治療懇話会 2013年9月13日(釧路市・釧路プリンスホテル・特別講演)
16. 白石秀明「自動車運転をめぐる臨床的課題」日本てんかん協会全国大会 2013年10月6日(旭川市・大雪クリスタルホール・招待講演)
17. 白石秀明「てんかんと地域医療・北海道におけるてんかん診療連携」第47回日本てんかん学会・シンポジウム4 2013年10月11日(北九州市・北九州国際会議場・シンポジスト)
18. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日(北九州市・北九州国際会議場・招待講演)
19. 白石秀明「てんかん診断の見極め・治療について」後志てんかんネットワーク講演会 2013年12月7日(札幌市・札幌東急イン・招待講演)
20. 白石秀明「てんかん治療の最新動向」北海道重症心身障害医療講演会 2014年1月18日(札幌市・アートホテルズ札幌・招待講演)
21. 白石秀明「北海道てんかんネットワークの取り組みについて」Epilepsy Network in 北見 2014年1月24日(北見市・北見ピアソンホテル・招待講演)
22. 白石秀明「中心前回皮質下白質に限局性皮質病変を持つ小児例」第37回日本てんかん外科学会イブニングセミナー(症例検討会) 2013年2月6日(大阪市・大阪国際会議場・招待講演)
23. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」学術講演会 2014年2月13日(越谷市・越谷コミュニティセンター・特別講演)
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

期間	ベザフィブラート導入前	ベザフィブラート観察期間(6ヶ月)					中止時
		14日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	
同意							
患者背景							
筋症状の発作の発生頻度							
血液生化学検査	(CKのみ)						
血中アシルカルニチン測定							
服薬状況							
有害事象							

図1 ベサフィブラート投与治療における観察項目