

治験の実施に関する研究 [モノエタノールアミノレイン酸塩]

所 属 大阪市立大学医学部附属病院

研究者 西田 典史

研究期間 平成26年5月21日～平成27年3月31日

研究分担者

- | | |
|-----------------------|-------|
| (1) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 松岡 利幸 |
| (2) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 堺 幸正 |
| (3) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 竹下 徹 |
| (4) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 山本 晃 |
| (5) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 濱本 晋一 |
| (6) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 寒川 悦次 |
| (7) 大阪市立大学医学部附属病院放射線科 | 城後 篤志 |

研究要旨

BRT0は本邦オリジナルの胃静脈瘤の治療法である。本研究では、胃静脈瘤を有する患者を対象にモノエタノールアミノレイン酸塩を用いてBRT0を施行し、その有効性及び安全性を検討する。本年度は、本医師主導治験を実施するにあたり院内体制を整備し、IRBの承認を得て、被験者の登録を行った。

1. 目的

胃静脈瘤を有する患者（出血の有無を問わない）を対象に治験薬モノエタノールアミノレイン酸塩を用いるBRT0を施行し、その有効性及び安全性を検討するための医師主導治験を実施する。

2. 方法

モノエタノールアミノレイン酸塩1バイアル（10g）あたり10mlの血管造影用X線造影剤（イオパミドールまたはイオヘキソール製剤）を加えて5%溶液に調整し、バルーンカテーテルを通して胃静脈瘤内に注入する。

また、平成26年度に実施した治験実施に向けた業務としては、以下のとおりである。

- (1) 他の自ら治験を実施する者とのキックオフミーティングへの出席
- (2) 院内の治験実施体制の整備
- (3) 院内の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請
- (4) 治験の実施（または被験者の登録）

3. 結果

(1) 2014年5月22日 キックオフミーティングin品川（国立国際医療研究センター主催）に参加。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会等との交流をおこなった。

(2) 2014年6月30日 治験開始にあたり、院内関係者を集めた事前ヒアリングを実施。治験責任医師の他、医薬品・食品効能評価センターセンター長、保険副主幹、薬剤部、放射部、検査部、担当CRC、治験事務局が参加し、治験の目的の確認、画像の手順、治験薬の取り扱い等を医師主導治験実施に必要な業務を円滑に行えるよう調整した。

(3) 2014年7月9日 治験実施申請書等を病院長宛に提出。2014年7月23日の治験審査委員会（IRB）における審議にて承認された。

(4) 現在までに5例の症例登録を行ない、モノエタノールアミノレイン酸塩を用いてBRT0を施行した。全例において手技は成功し、経過観察のCTにて胃静脈瘤の血栓化が認められた。重篤な合併症は認めていない。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるため、院内の関連部門との調整を行うことにより治験実施体制を整備する事ができた。現在、追加症例登録を予定している。

5. 結論

モノエタノールアミノレイン酸塩を用いた胃静脈瘤に対する医師主導治験を円滑に実施することができた。また、当院の目標症例数である5例の登録を達成することができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[モノエタノールアミノレイン酸塩]

所 属 市立豊中病院

研究者 保本 卓

研究期間 平成26年8月1日～平成27年3月31日

研究分担者

なし

研究要旨

胃静脈瘤に対するモノエタノールアミノレイン酸塩を使用したバルーン閉塞下逆行性静脈瘤塞栓術（BRT0）に関する医師主導治験を実施するために院内体制を整備し、IRBの承認を得て、治験を開始した。本年度は5例の被験者を登録した。

1. 目的

胃静脈瘤を有する患者（出血の有無を問わない）を対象にモノエタノールアミノレイン酸塩を用いるBRT0を施行し、その有効性及び安全性を検討するための医師主導治験を実施することを目的とする。

2. 方法

BRT0施行前に内視鏡での胃静脈瘤の確認、及び腹部造影CT検査での胃静脈の構造を可視化し、径8mm以上の胃腎シャント（但し最狭小部の径は20mm以下）の有無を確認し、登録の対象とする。症例登録センターで基準が満たされたことを確認した後に登録が完了される。BRT0の手技は血管造影室にて行い、BRT0用シースを大腿静脈から刺入し、バルーンカテーテルを用いて胃静脈瘤に対してモノエタノールアミノレイン酸塩を用いてBRT0を施行する。

3. 結果

血管造影で使用した薬剤、合併症の有無につき検討し、3か月後に内視鏡にて胃静脈瘤の消失を確認した。現在BRT0が実施された全5例とも、手技的合併症はなく、うち3例で内視鏡での胃静脈瘤の消失を確認している。残りの2例も現在合併症などなく経過しており、内視鏡の検査結果待ちの状態である。

4. 考察

本医師主導治験を実施するための実施体制を整備し、治験を開始することができた。次年度は、予定されている症例数の実施、及び結果が待たれ、さらなる症例の蓄積が必要である。

5. 結論

医師主導治験を開始し、5例を実施したが、これまでのところ大きな問題はなく、目標症例数満了へ向けて本研究を継続する。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[モノエタノールアミンオレイン酸塩]

所 属 医療法人社団三成会 新百合ヶ丘総合病院

研究者 國分 茂博

研究期間 平成26年8月26日～平成27年3月31日

研究分担者

- (1) 新百合ヶ丘総合病院 放射線診断科 山口 敏雄
- (2) 新百合ヶ丘総合病院 放射線診断科 秋葉 絢子

研究要旨

1991年金川らによって考案された孤立性胃静脈瘤に対する排血路からのバルーン閉鎖化経静脈的塞栓術（以下BRT0）は、本邦では既に数千人を救命・予後を改善してきたが、筆者らの8年前からの外保連・内保連への働き掛けにも拘わらず、胃静脈瘤に対するカテーテル的治療に対するエタノールアミンオレイトの保険適用の道は閉ざされていた。本年度より厚生労働科学研究費による「臨床研究・治験推進研究事業」の一環として全国8施設、45例を目標とし、医師主導治験を実施した。当院においても平成26年9月17日に治験計画変更届を提出し、被験者の登録を開始した。来年度の薬事申請に向け、現在進行中である。

1. 目的

緊急出血・待機・予防的治療のいずれにおいても内視鏡的に、食道静脈瘤をほぼ伴わず、胃穹窿部に孤立性に存在し、血行動態的に胃腎シャントを伴う孤立性胃静脈瘤症例においてChild-Pugh class C 以外の肝予備能を有する肝硬変症例を対象に、BRT0を施行し、その安全性と効果を検証する医師主導治験を実施することを目的とする。

2. 方法

事前に肉眼形態、血行動態を内視鏡・CT/MRAなどから検出し患者及び家族より、同意を得た後再度検査を施行し、臨床的必要性を慎重に鑑み、その適応を決定し、各施設でのBRT0を施行。翌日～退院までの安全性確認、及び3か月後の内視鏡、CT検査まで含め、効果判定を外部委託判定者に託した。

3. 結果

I. 適格症例の検出-

- ①院内緊急・待機：近医からの緊急搬入例において、造影CTでの胃腎シャント確認後ヒストアクリルによる緊急止血を施行し良好な止血が得られた5W後、CTでのLPDの貯留状況は良好であったが、事前に内視鏡ではF3であった胃静脈瘤の隆起が、F1以下に平低化しており、本治験の指標にはならなかったため、治験適応は断念した。
- ②-院内予防例：院内での内視鏡施行例を中心に適格な対象症例の検出を試みたが、治験Kick off後に予防例としての適応例を見いだせなかった。
- ③-他院紹介予防例：都内大学病院からのご紹介例（症例①）と東北の二つの大学病院を介した紹介例（症例②）の計2例については、いずれも予防例として条件を満たした適格例であった。
- ④-他院からの緊急破裂例：2月緊急胃静脈破裂例で搬送され、生命の危険に及ぶ状況であった全身管理、ヒストアクリルで止血例は奇跡的にA1bまで適格基準に達し、回復したが高齢かつ家族のBRT0に関する同意が得られず。

II-実施例

上記③の他大学からの紹介2例（症例①②）のみ、Protocol上の除外基準に抵触せず、放射線科とのCollaborationにて実施。胃腎シャントへのカテーテル挿入、5 %E0の注入、カテ留置、翌日再造影遺残確認など問題なく、3か月後の内視鏡検査、造影CTも含め、胃静脈瘤は消失したと判断した。症例②は遠方からの来院であったが、早く通院・検査をして戴き終了した。

4. 考察

本医師主導治験は、症例の適格例を見出すことにおいては、困難を伴うものの未だ到達目標には達していないが、門脈圧亢進症学会、消化器病学会のご協力もあり、手技自体は確立されたものであり、今後その安全性の再確認、効果判定を明確に示すことにより、保険適応に向けた薬事申請が可能になるべく、全国8施設の努力で叶うものと考えられる。

5. 結論

当院での治験実施2例では、術直後、3か月後も含め、試験の継続に影響するような重篤有害事象は認められていない。今後更なる症例の積み重ねで、目標症例数に到達しなければいけない。

6. 研究発表

学会発表

1) 窪田幸介、日高 央、國分茂博 : Long-term outcome of patients with gastric fundal varices treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO). 第88回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム 2014. 10. 25, JDDW神戸

2) 國分茂博 : 胃・食道静脈瘤の内視鏡治療～BRT0/PSEを含めて.
第38回日本消化器内視鏡学会総会セミナー講演, 2014. 05. 17、福岡

論文発表

1) 林量司, 國分茂博, 浅野朗, 山科俊平, 川邊正人, 宮崎招久, 渡辺純夫, 松川正明 : 食道・胃静脈瘤治療の内科的アプローチ. 日本内科学会雑誌 103(5) : 1187-1194, 2014

2) Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, Okuwaki Y, Tanaka Y, Takada J, Kokubu S, Koizumi W: Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in resectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis. BMC Gastroenterology 2014, 14:84

治験の実施に関する研究「モノエタノールアミンオレイン酸塩」

所 属 北里大学病院

研究者 日高 央

研究期間 平成26年12月8日から平成27年3月31日

研究分担者

中澤貴秀	北里大学病院	消化器内科講師
奥脇裕介	北里大学病院	消化器内科助教
高田樹一	北里大学病院	消化器内科助教
田中賢明	北里大学病院	消化器内科助教
松永敬二	北里大学病院	放射線科学講師

研究要旨

モノエタノールアミンオレイン酸塩を使用するバルーン閉塞下逆行性経静脈塞栓術（BRT0）による胃静脈瘤治療の有効性及び安全性の検討の医師主導治験を遂行中。当施設では、1例の患者の組み入れを行った。

1. 目的

胃静脈瘤を有する患者を対象に、モノエタノールアミンオレイン酸塩を用いるBRT0を施行し、その有効性及び安全性を検討する。

2. 方法

胃静脈瘤を有する患者を対象とする他施設共同、非盲検、単群試験。全国8施設にて45例の症例を対象に行う。当施設は5例を予定。

文章による説明を実施し、同意を得ることのできた胃静脈瘤患者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従ってモノエタノールアミンオレイン酸塩を用いるBRT0を実施し、入院もしくは外来で有効性及び安全性の評価を行う。それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出する。本試験では、治験責任医師及び治験分担医師が診察、説明、評価など治験に関わる業務を行い、当院臨床試験センターのCRC2名が文章の整備などに当たる。

3. 結果

治験責任医師、分担医師および当院臨床試験センターのCRC2名の協力により、治験関連資料（実施計画書、SOP等）の整備をおこなった。

平成26年12月17日にIRBでの審査を得て、承認となった。

平成27年1月19日にスタートアップミーティングの開催。

平成27年2月25日に第一例目の同意を取得。翌26日にモノエタノールアミンオレイン酸塩を用いたB-RT0を施行。翌27日の造影検査にて追加のB-RT0は必要なしと判断した。

平成27年3月末においては明らかな有害事象は無し。GCPや治験実施計画書は遵守されている。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他内外の関係者の協力により、胃静脈瘤1名に対して治験を開始することが出来た。今年度は明らかな有害事象はなかったが、今後も被験者の安全に十分な配慮を行った上で治験を遂行していく。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導型治験を行うための施設内の整備を行い、治験を開始することができ、現在も治験を継続中。なお現時点においては症例数が満了していないため、モノエタノールアミンオレイン酸塩を用いたB-RT0の安全性と有効性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

5-アミノブレリン酸塩酸塩
/クエン酸第一鉄ナトリウム
総括研究報告書

ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウムの有効性及び安全性に関する研究

所 属 埼玉医科大学

研 究 者 大竹 明

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長・教授 岡崎康司
- (2) 千葉県こども病院代謝科・主任医長 村山 圭
- (3) 東京大学大学院医学研究科 国際保健学専攻・教授 北 潔
- (4) 大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学情報統合医学講座医学統計学・准教授 濱崎俊光

研究要旨

ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩（以下、5-ALA HCl）およびクエン酸第一鉄ナトリウム（以下、SFC）の医師主導治験の実施に向けて、再度、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の薬事戦略相談での助言を受け、治験実施計画案を作成した。

1.目的

ミトコンドリア病に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウムの医師主導治験の実施に向けて、治験実施計画書案を作成する。

2.方法

治験実施計画書案は、研究分担者及び治験薬提供者らと打合せを行い、また、再度 PMDA の薬事戦略相談での助言を受け作成した。

3.結果

昨年度実施した PMDA の薬事戦略相談での助言を踏まえ、また、実施可能性も考慮した治験実施計画書案を作成し、再度 PMDA 相談に臨んだ。その結果、開発計画全体及び探索試験デザインについて、次の計画とした。

①開発計画全体

探索試験に引き続き長期投与試験を実施する。また、探索試験の結果をふまえ、別途検証試験を実施する。

②探索試験デザイン

プラセボ対照試験とするが、プラセボ製造が困難なため被験薬に含まれるクエン酸第一鉄ナトリウム（SFC）をプラセボ相当とする。症例数：10 例、主要評価項目：NPMDS の SectionI～III、対象年齢：3 ヶ月～2 歳、1 日投与量：5-ALA HCl50mg/SFC 78.44mg にて実施する。投与期間を 24 週間とするが、前半 12 週間を二重盲検期、後半 12 週間を被験薬投与期間とする。

③長期投与試験・検証試験デザイン

投与量は体重に応じて増量可能とする。また、年齢も 2 歳以上の組み入れを可とし、検証試験においては、例えば 18 歳までというような上限設定をしないこととする。なお、詳細は探索試験の結果に基づき PMDA と相談して決定する。

4.考察

探索試験に関しては、PMDA の助言を受け入れながら、実施可能性も考えた治験デザインを作成することができた。目標症例数が昨年度の想定よりも減り 10 例となったのは、被験者候補の調査において、対象となり得る患者数が少なかったためである。この点については PMDA の理解も得られ

たが、全国の医療機関の協力を得て、できる限りの被験者登録を行うよう努めていく。

5.結論

治験実施可能な治験実施計画書案を作成した。被験者候補及び実施医療機関の選定、また、実施体制として業務委託先等の選定も進めながら、治験開始を目指していく。

6.研究発表（論文）

- 1) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1355-1359.
- 2) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56(2):180-187, 2014.
- 3) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5): 361–369, 2014.

7.その他

該当なし。

ミトコンドリア病に対する5-アミノレブリン酸塩酸塩およびクエン酸第一鉄ナトリウムの有効性及び安全性に関する研究

所 属 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 平成26年8月1日～平成27年3月31日

研究分担者

- (1) 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 岡崎 康司
- (2) 千葉県こども病院代謝科 村山 圭
- (3) 東京大学大学院医学研究科国際保健学専攻 北 潔
- (4) 国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部DM/統計室 濱崎 俊光

研究要旨

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。日本各地の病院（後述）で被験者を組み入れ、4例の患者の組み入れを完了した。

1. 目的

ミトコンドリア病は、いかなる症状、いかなる臓器・組織、いかなる年齢、そしていかなる遺伝形式でも発病し得る。従来、神経・筋肉中心の病気（ミトコンドリア脳筋症；MELAS等）と考えられていたが、ミトコンドリア心筋症、肝症など単独の臓器障害を呈するミトコンドリア病も多い。それらを加えれば最も多いエネルギー産生系の先天代謝異常症であり、頻度は出生5,000人に1人に達する。中でも幼小児期発症の病型ほど症状は多彩で重篤致死の者が多く、根本療法の存在しない予後不良の疾患群である。

5-アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA HCl）は悪性神経膠腫の術中診断薬としてすでに欧州で承認・販売され、国内では、治験薬提供予定者が平成25年3月に「アラグリオ[®]内用剤1.5 g」の販売名で厚生労働省より製造販売承認を取得した。クエン酸第一鉄ナトリウム（SFC）は鉄欠乏性貧血改善剤として本邦にて既に承認・販売されており、双方ともに高い安全性が担保された薬剤である。

申請者により実施されたin vitro試験により、5-ALA HCl /SFC 両薬剤の併用投与がミトコンドリア病患者皮膚線維芽細胞のミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を回復させることが判明した。さらに、ミトコンドリア病の中でも複合体I欠損症は最も頻度が高いが、複合体I 阻害剤を用いたin vitro, in vivo両試験から、エネルギー代謝障害、および運動調節障害が5-ALA HCl/SFCの投与により改善することが明らかとなった。

ミトコンドリア病に対する薬剤開発については、MELAS等一部疾患（症状）に対する開発が行われているが、いずれも対症療法であり、根治療法には成り得ていないのが現状である。一方で、上記試験結果より、5-ALA HCl /SFCの併用が、これまで解決できなかったミトコンドリア呼吸鎖複合体異常に起因するエネルギー代謝不全を根本的に改善できると考えた。言い換えれば、5-ALA HCl /SFCはこれまでの治療薬候補化合物とは異なり、ミトコンドリア病の根本病因を改善できる可能性を有している。そこで、5-ALA HCl / SFCを治験薬とし、申請者が診断した日本全国の300人を超えるミトコンドリア病の患者データを利用しながら、有効な治療法のないミトコンドリア病治療薬として開発を推進することを目的とする。

2. 方法

以下の組入れ基準を満たす被験者を対象に本年度は全6施設（埼玉医科大学病院、北海道大学病院、名古屋大学医学部附属病院、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター、新潟市民病院、千葉県こども病院）において医師主導治験を開始した。また、治験調整医師として治験計画届の提出、全施設を対象とした説明会の開催、委託業務に係る管理、安全性情報等の調整・管理を行った。

患者選択基準：次の基準を全て満たす日本人患者を本治験の対象とした。

- (1) 臨床所見*等によりミトコンドリア病が疑われる患者のうち呼吸鎖酵素欠損が確定している患者またはミトコンドリア遺伝子異常が確定している患者
- (2) 同意取得時の年齢（月齢）が3ヶ月以上2歳未満の患者（早産児の場合は修正月齢にて取り扱う）
- (3) 血中乳酸ピルビン酸比が15.0以上の患者
- (4) 代諾者（親権者または後見人）の文書同意取得が可能な患者

*以下の1～3をすべて有し、かつ、4の1つ以上を満たす患者。

- 1 運動及び知的発達遅滞を伴う進行性神経疾患である。
- 2 脳幹及び/または大脳基底核病変の症状や兆候がある。
- 3 血液及び/または脳脊髄液中の乳酸濃度が上昇している。
- 4 以下の1つ以上が当てはまる。

i. 画像上の特徴的所見がある。

（脳幹や基底核の両側対称性病変）

ii. 典型的な神経病理学的変化がある。（海綿状変性）

iii. 同様症状の同胞がいる。

除外基準：次の基準の一つでも該当する患者は本治験の対象としない。

- (1) ミトコンドリア病のうち心筋症の患者
- (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) 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) その他、治験責任医師及び治験分担医師が本治験参加に不相当であると判断した患者
プロトコール：昨年度は、多施設共同・プラセボ対照二重盲検群間比較試験として下記探索試験を開始した。

投与薬：①5-ALA HClカプセル（5-アミノレブリン酸塩酸塩 25mgを含有）

②SFCカプセル（クエン酸第一鉄ナトリウム39.22mgを含有）

①と②を各1カプセルずつ1日に2回投与。プラセボとしては②+実薬と識別不能な白色のカプセル剤を使用する。

評価項目：

■ 主要評価項目

The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDs) Section I～III

■ 副次評価項目

①生命予後

②NPMDs Section I～IV

③血中FGF21値

④体重

⑤身長

⑥頭囲

⑦皮膚線維芽細胞における呼吸鎖酵素複合体活性（同意が得られれば）

■ その他

呼吸器離脱期間

目標症例数：10例（被験薬群5例、対照薬群5例）

治験実施期間：2014年12月～2015年12月（登録期限：2015年6月末を予定）

3. 結果

平成26年度中に4例の被験者（名古屋大学医学部附属病院2名、北海道大学病院、新潟市民病院各1名）について実際の投薬を開始したが、治験の継続に影響を及ぼすと判断される有害事象は今の所発生していない。その他に、現在までに5例の候補患者が存在する。

4. 考察

各病院の先生方とスタッフの協力で、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で4例の投薬開始と5例の候補患者の確保が実施できた。

5. 結論

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした多施設共同による医師主導治験を開始し、調整医師としての調整業務を行った。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 36(8): 730-3, 2014. doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005. Epub 2013 Oct 7.
- 2) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56(2):180-187, 2014. doi: 10.1111/ped.12249. Epub 2014 Mar 6.
- 3) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1355-1359, 2014. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.025. Epub 2014 Jan 24.
- 4) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59(11): 609-14, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.79. Epub 2014 Sep 18.
- 5) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFAL mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5):361-9, 2014. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28. PMID: 25356405 [PubMed]
- 6) Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D, Carrozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayer T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, R´gal L, Lorber A, Khoury A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Röltig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with

hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 95(6):708-20, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014 Nov 26.

7) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 2014 Nov 18. pii: S0387-7604(14)00261-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]

8) Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846-849, 2014. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.007. Epub 2014 Sep 21.

9) Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Buergi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309-317, 2015. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023. Epub 2014 Dec.

10) Shimbo H, Takagi, M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* in press, 2015.

2. 学会発表

1) Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Yasushi Okazaki Y: 5-AMINOLEVULINIC ACID AND FE CAN BRING A PERMANENT CURE FOR MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN DISORDERS. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease, Taipei, Taiwan, March 20, 2015

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究[5ALA・SFC]

所 属 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 平成26年10月22日～平成27年3月31日

研究分担者

- | | |
|---------------|-------|
| (1) 埼玉医科大学小児科 | 阿部 裕一 |
| (2) 埼玉医科大学小児科 | 山崎 太郎 |
| (3) 埼玉医科大学小児科 | 植田 穰 |
| (4) 埼玉医科大学小児科 | 荒尾 正人 |
| (5) 埼玉医科大学小児科 | 武者 育麻 |

研究要旨

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届書を提出した。まだ実際の被験者組み入れは行っていない。

1. 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-ALA HCl及びSFCを投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較、検討する医師主導治験を実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行った。また、治験薬管理部門及び検査部門等とともに治験開始に向けた手順を構築した。

3. 結果

臨床試験部門との協議の結果、CRCの大野が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成26年9月30日のIRB審議にて承認された。

その後、平成26年10月31日に治験計画届書を提出したが、候補患者はまだ現れておらず実際の治験薬投与は未開始の状況である。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

5. 結論

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

1. 論文発表

1) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 36(8): 730-3, 2014. doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005. Epub 2013 Oct 7.

2) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56(2):180-187, 2014. doi: 10.1111/ped.12249. Epub 2014 Mar 6.

3) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1355-1359, 2014. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.025. Epub 2014 Jan 24.

4) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59(11): 609-14, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.79. Epub 2014 Sep 18.

5) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M,

Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFAl mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5):361-9, 2014. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28. PMID: 25356405 [PubMed]

6) Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D, Carrozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayr T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, Régal L, Lorber A, Khoury A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Rötig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 95(6):708-20, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014 Nov 26.

7) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 2014 Nov 18. pii: S0387-7604(14)00261-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]

8) Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846-849, 2014. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.007. Epub 2014 Sep 21.

9) Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürger S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309-317, 2015. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023. Epub 2014 Dec.

10) Shimbo H, Takagi, M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* in press, 2015.

2. 学会発表

1) Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Yasushi Okazaki Y: 5-AMINOLEVULINIC ACID AND FE CAN BRING A PERMANENT CURE FOR MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN DISORDERS. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease, Taipei, Taiwan, March 20, 2015

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究[5ALA・SFC]

所 属 名古屋大学医学部附属病院

研究者 夏目 淳

研究期間 平成26年10月30日から平成27年3月31日まで

研究分担者

名古屋大学医学部附属病院 城所博之、東慶輝

【研究要旨】

脳神経症状を中心とする小児ミトコンドリア病に対するSPP-004の有効性、および安全性を評価する医師主導治験を開始および実行するため、院内体制及び文書の整備を行った。平成26年12月15日に当院内のIRB審議を受け、治験の申請を認可された。平成27年1月5日に治験計画変更届を提出し、その後に当施設で2名の患者に治験薬投与を開始した。

1. 目的

生後3か月から2歳未満の脳神経症状を中心とするミトコンドリア脳症におけるSPP-004、一般名：5-アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA HCl）およびクエン酸第一鉄ナトリウム（SFC）投与における有効性と安全性について、5-ALAプラセボSFC単独群を対照とする二重盲検比較試験にて評価する。

2. 方法

本治験の実施に当たっては、GCPを含む各種法令を順守し、院内のIRB審議および関連文書の作成を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。平成26年12月15日の院内IRB審議を経て、平成26年12月24日に申請を認可された。これを受け、平成27年1月5日に治験計画変更届を提出し、治験薬の搬入などの治験実施の体制を整備した。治験責任医師、治験分担医師が診察および同意説明を行い、本治験のために当院内の先端医療・臨床研究支援センター臨床研究支援部門のCRCが説明補助、文書管理などの業務に当たった。

3. 結果

平成27年2月から3月に2名の患者から治験参加の同意を得て、治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、検査項目を含む除外基準にあてはまらない事を確認して、治験薬の割り付け申請後に治験薬の投与を開始した。

4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、CRC、治験協力者、その他の関係者の協力によって、医師主導治験のための院内における整備を行い、治験薬を開始した。平成27年3月までの二重盲検期間に治験薬と因果関係があると考えた重篤な有害事象は発生しなかった。

5. 結論

院内外の各関係者の協力により、当院内における医師主導治験を開始し、現在治験を継続している。二重盲検期間において評価を完了した症例はなく、SPP-004の有効性及び安全性について現時点では評価に至らない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [5ALA・SFC]

所 属 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター

研究者 最上 友紀子

研究期間 平成26年10月30日～平成27年3月31日

研究分担者

大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	鈴木	保宏
大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	柳原	恵子
大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	池田	妙
大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	木水	友一

研究要旨

脳神経症状を中心とするミトコンドリア呼吸鎖異常症の患者を対象に、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、プラセボ対照二重盲検比較試験で検討する。
脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。

1. 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-ALA HCl及びSFCを投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較、検討する医師主導治験を実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床研究支援部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、治験薬管理部門及び検査部門等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床研究支援部門との協議の結果、CRC1名と治験事務1名が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成26年12月8日のIRB審議にて承認された。

その後、平成26年12月12日に治験計画変更届を提出し、平成27年1月14日に治験薬を受領した。
当院には本治験の選択基準を満たし、除外基準に抵触しないミトコンドリア呼吸鎖異常症の患者は1症例いる。平成27年1月6日家族に事前同意説明を行った。本患者は、平成26年12月末より栄養状態の不良により経管栄養療法を開始し、退院後自宅での経管栄養療法の経過観察中のため、まだ同意取得及び本治験への登録には至っていない。

平成27年1月15日 院内で治験スタートアップミーティングを開催し、治験実施診療科医師、薬局薬剤師、CRCに治験概要の説明及び院内手順の確認を行う。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

候補患者は新生児期致死性高乳酸血症による重篤な状態から回復後、後遺症はあるものの全身状態は安定している。しかし、今後感染症などの誘因により同様のエピソードを起こす危険性がある。また、ミトコンドリア病による症状の改善の可能性があることを考え、引き続き注意深く観察を継続し、本治験への参加可否について判断を行う必要がある。

5. 結論

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [5ALA・SFC]

所 属 国立大学法人北海道大学病院

研究者 白石秀明

研究期間 H26. 10. 30～H27. 3. 31

研究分担者

北海道大学病院・医員 江川 潔

研究要旨

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者を組み入れた。

1. 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-ALA HCl及びSFCを投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較、検討する医師主導治験を実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、治験薬管理部門及び検査部門等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床試験部門との協議の結果、CRC7名が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成26年10月21日のIRB審議にて承認された。

その後、平成26年10月31日に治験計画届を提出し、平成26年12月9日に治験薬を受領した。

被験者は、平成26年12月までに1例を登録した。

GCP、治験実施計画書の遵守状況は、軽微な逸脱として、オープン期への移行のVISIT時に、バイタルサインの欠測があった。実施項目の思い込みがあったため、今後の対策としては、事前のプロトコルによる実施項目の確認とVISIT対応終了前の再度、実施項目の確認を行うこととした。

SAEは、てんかん発作2件（回復）、肺炎1件（回復）、ロタウイルス腸炎（未回復）が発生している。

AEは、急性気管支炎2件（1件は回復、もう1件は急性気管支炎が悪化し肺炎と診断しているため、未回復としている）、湿疹の悪化（継続）、アレルギー性結膜炎（継続）が発生している。

これらは、すべて治験薬との因果関係は否定できると判断し、治験薬の投与は継続している。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。また、予定していたスケジュールに基づき、1例を登録することができた。

5. 結論

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[5ALA・SFC]

所 属 千葉県こども病院

研究者 村山 圭

研究期間 平成26年11月4日～平成27年3月31日

研究分担者

- (1) 千葉県こども病院 代謝科 市本 景子
- (2) 千葉県こども病院 代謝科 伏見 拓矢
- (3) 千葉県こども病院 代謝科 志村 優

研究要旨

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画変更届を提出した。また、被験者の組み入れに向け、取り組んだ。

1. 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-ALA HCl及びSFCを投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較、検討する医師主導治験を実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、治験薬管理部門及び検査部門等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床試験部門との協議の結果、CRC2名が担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成26年11月17日のIRB審議にて承認された。

その後、平成26年12月12日に治験計画変更届を提出し、平成27年3月19日に治験薬を受領した。

被験者は、平成26年度3月までに1例を登録をした。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画変更届を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。また、予定していたスケジュールに基づき2症例を登録することはできなかったが、平成26年度1件の症例登録ができ、また、次年度に2症例目の登録の目途がたった。

5. 結論

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

【論文】

①著者氏名、②論文タイトル、③刊行書籍又は雑誌名、④巻号数・頁数、⑤刊行年月日

I

①Brea-Calvo G, Murayama K, et al.

②COQ4 Mutations Cause a Broad Spectrum of Mitochondrial Disorders Associated with CoQ10 Deficiency.

③Am J Hum Genet ④96(2)・309-17 ⑤2015年2月

II

①Kopajtich R, Murayama K, et al.

②Mutations in GTPBP3 Cause a Mitochondrial Translation Defect Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy, Lactic Acidosis, and Encephalopathy.

③Am J Hum Genet ④95(6)・708-20 ⑤2014年12月

III

①Kunii M,

Murayama K, et al.

②A Japanese case of cerebellar ataxia, spastic paraparesis and deep sensory impairment associated with a novel homozygous TTC19 mutation.

③J Hum Genet. ④Epub ahead of print ⑤2015年2月

IV

①Montassir H, Murayama K. et al.

②Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report.

③Brain Dev ④Epub ahead of print ⑤2014年10月

V

①Uehara N, Murayama K. et al.

②New MT-ND6 and NDUFAl mutations in mitochondrial respiratory chain disorders.

③Ann Clin Transl Neurol. ④1(5)・361-9 ⑤2014年5月

VI

①Fukao T, Murayama K. et al.

②The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation.

③J Hum Genet. ④59(119):609-14 ⑤2014年11月

VII

①Fujii T, Murayama K.

②Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: a semi-quantitative clinical evaluation study.

③Mol Genet Metab. ④112(2) 113-118 ⑤2014年6月

VIII

①Ohtake A, Murayama K.

②Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification.

③Biochim Biophys Acta. ④1840(4):1355-9 ⑤2014年4月

IX

①Kondo H, Murayama K.

②Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report.

③Brain Dev. ④36(8): 730-3 ⑤2014年

X

①Yamazaki T, Murayama K, et al.

②Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome.

③Pediatr Int. ④56(2): 180-7 ⑤2014年

XI

①Nozaki F, Murayama K, et al.

②Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome.

③Pediatr Neurol. ④56(2):51(6): 846-9 ⑤2014年

XII

①Shimbo H, Murayama K, et al.

②A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome.

③Mol Genet Metab. ④Mol Genet Metab. ⑤2015, in press

【学会発表】

①発表者氏名、②演題名、③学会名、④学会開催場所、⑤発表年月日

①村山 圭

②Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Exome sequencing for disease genes identification

③欧州先天代謝異常学会 ④インスブルック ⑤2014年9月5日

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[5 ALA・SFC]

所 属 新潟市民病院

研究者 佐藤 誠一

研究期間 平成27年1月15日から平成27年3月31日

研究分担者

新潟市民病院	小児科	山崎	佐和子
新潟市民病院	小児科	阿部	裕樹
新潟市民病院	小児科	松井	亨

研究要旨

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者を組み入れた。

1. 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-ALA HCl及び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。また、医師主導治験を実施するにあたり、院内の標準業務手順書及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、治験管理室とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、院内の関係部門とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

治験管理室との協議の結果、CRC3名が専任担当者となり、外部のSMOにCRC業務に対する助言および支援等を委託した。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験における治験標準業務手順書及び治験審査部会標準業務手順書を作成し、平成26年12月1日より施行となった。

平成26年12月13日、各実施医療機関等が集まり、治験実施計画書の概要等を共有するためキックオフミーティングが開催され出席した。

本治験のIRB審議用に資料を作成し、平成27年1月6日のIRB審議にて承認された。

平成27年1月30日に治験計画変更届を提出。同日、当院で治験を円滑に進めるため関係部門の職員でスタートアップミーティングを開催し役割を確認した。

平成27年2月20日に治験薬を受領した。

被験者は、平成27年3月までに1例を登録した。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。また、予定していたスケジュールに基づき、1例を登録することができた。

5. 結論

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とした医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

シクロスポリン 総括研究報告書