厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

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　酒井　規夫　　大阪大学大学院医学系研究科　小児科学　准教授
研究協力者　深尾　敏幸　　岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学　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
研究協力者　沖　　栄真　　つがる西北五広域連合つがる総合病院　小児科　第二科長
研究協力者　越智　史博　　市立八幡浜総合病院　小児科　医長
研究協力者　渡邉　健二　　鹿児島市立病院　小児科　医長
研究協力者　中馬越清隆　　筑波大学医学医療系　脳神経内科　講師

研究要旨

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症例に対する、ベサ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 12 施設で 14 症例の候補が見出され、そのうち 2015 年 3 月末現在で 7 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 5 例、カルニチンパルミトイル基 転移酵素Ⅱ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。これまでのところ、重大な有害事象の発生はなく安全に治験が継続されている。この内、2 例で治験が終了し継続試験に移行している。

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Ⅱ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て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つがる総合病院、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、筑波大学、鹿児島市立病院、藤田保健衛生大学、産業医科大学の 12 施設において、14 症例の候補が見出され、そのうち 2015 年 3 月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合つがる総合病院、日本大学病院、市立八幡浜総合病院、岐阜大学医学部附属病院、筑波大学、大阪大学医学部附属病院において、合計 7 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。

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)。

（倫理面への配慮）

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。その為、文書を用いて本研究に関する有用性、また、適応外使用・用量使用に関する説明を行ない、文書により同意を得た。

現在までのところ、本研究にかかる副作用の報告はない。

C．研究結果

現在 7 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 5 例、カルニチンパルミトイル基 転移酵素Ⅱ欠損症 2 例）において治験を開始した。岐阜大学医学部附属病院で 1 例（カルニチンパルミトイル基 転移酵素Ⅱ）、鹿児島市立病院で 3 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）の治験届けが提出済みである。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。

また、北海道大学病院 1 例、つがる西北五広域連合つがる総合病院 1 例（いずれも極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）では、それぞれ平成 27 年 1 月 28 日、3 月 5 日に治験が終了し、北海道大学病院の 1 例は継続試験に移行している。これまでのところ、重大な有害事象はなく、逸脱なく経過している。

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、継続して施行が行なわれている。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。

これまでのところ、重大な有害事象は発生しておらず、安全性は担保されている。また、候補症例が複数存在し、目標である 10 症例の治験参加を見込んでいる。

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、安全に継続されている。

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。

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 （査読あり）2014; Brain Dev 36: 21-27.
2. Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagyu K, Takahashi Y, Ueda Y, Takeuchi F, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Saitoh S. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. Brain Dev. （査読あり）2014 May 10. pii: S0387-7604(14)00100-4. doi: 10.1016/j.braindev.2014.04.006. [Epub ahead of print]
3. Motegi H, Terasaka S, Shiraishi H, Houkin K. Thalamic arteriovenous malformation fed by the artery of Percheron originating from the contralateral posterior cerebral artery in a child. Childs Nerv Syst. （査読あり）2014 Jul;30(7):1313-5. doi: 10.1007/s00381-013-2343-x. Epub 2014 Jan 5.
4. Maezawa H, Mima T, Yazawa S, Matsuhashi M, Shiraishi H, Hirai Y, Funahashi M. Contralateral dominance of corticomuscular coherence for both sides of the tongue during human tongue protrusion: an MEG study. Neuroimage. 2014 Nov 1;101:245-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.018. Epub 2014 Jul 17.
5. Ichihara-Takeda S, Yazawa S, Murahara T, Toyoshima T, Shinozaki J, Ishiguro M, Shiraishi H, Ikeda N, Matsuyama K, Funahashi S, Nagamine T. Modulation of Alpha Activity in the Parieto-occipital Area by Distractors during a Visuospatial Working Memory Task: A Magnetoencephalographic Study. J Cogn Neurosci. 2014 Sep 22:1-11. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. Shiraishi H, Egawa K, Otsuka K, Nakajima M, Ito T, Narugami M, Nakane S, Takahashi K: Not all but the most patients with CSWS are Atypical

Benign Partial Epilepsy in Childhood. 2014 AES 68th Annual Meeting. December 5 - 9 (The Washington State Convention Center. Seattle, WA)

2. 白石秀明：小児てんかん治療における最新動向　札幌てんかんセミナー　2014年4月4日　札幌パークホテル（札幌・招待講演）
3. 白石秀明：脳磁図による非定型良性小児部分てんかんの診断治療と病態解析　第29回日本生体磁気学会大会　2014年5月29日～30日　大阪大学コンベンションセンター（吹田市・シンポジスト）
4. Hideaki Shiraishi (organizer, chair) selected symposium: Impact investigation of MEG as direct diagnostic methods. The 19th International Conference on Biomagnetism. August 24-28, 2014 (Halifax, Canada)　Hideaki Shiraishi: Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE)
5. 白石秀明：小児てんかん治療における最新動向　Juntendo Epilepsy Conference　2014年6月20日　東京ガーデンパレス（東京・招待講演）
6. 白石秀明：小児てんかん治療の最新動向　県西部てんかんフォーラム　2014年9月5日　ホテルオークラアクトシティ浜松（浜松・招待講演）
7. 白石秀明：小児～青年期のてんかん：診断・治療　第1回臨床医のためのてんかんセミナー　2014年9月13日　北海道大学医学部臨床講義棟（札幌・招待講演）
8. 白石秀明：特発性部分てんかんのAtypical evolutionをめぐって：脳磁図から見えること　第48回日本てんかん学会学術集会　2014年10月2日～3日　京王プラザホテル（東京・シンポジスト）
9. 白石秀明：世代を超えたてんかん医療の継続性は？　第48回日本てんかん学会学術集会・ランチョンセミナー　2014年10月2日～3日　京王プラザホテル（東京・招待講演）
10. 白石秀明：てんかんと睡眠：睡眠中にみられるてんかん発作～発達期　第48回日本てんかん学会学術集会　2014年10月2日～3日　京王プラザホテル（東京・シンポジスト）
11. 白石秀明：小児てんかん治療の最近の話題　第66回大坂小児てんかん研究会　2014年11月8日　大坂マルビル・大坂第一ホテル（大坂・招待講演）
12. 白石秀明：小児てんかん治療の最近の話題　第20回てんかん・痙攣の治療研究会　2015年1月30日　宇都宮グランドホテル（宇都宮・招待講演）
13. 白石秀明：小児難治性てんかんに対する薬物治療　第71回東海てんかん集談会　2015年2月7日　キャッスルプラザ（名古屋・招待講演）
14. 白石秀明：小児てんかん発作の見方・診断・治療　Epilepsy forum in FUJITA 2015　2015年3月20日　ANAクラウンプラザホテルグランコート名古屋（名古屋・招待講演）

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（6ヶ月）	導入期間（14日）	ベザフィブラート観察期間 （6ヶ月）				中止時
			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験における観察項目