

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科・教授

研究要旨

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（PA）治療法の開発研究を目的として、PAの上市に必要な1）非臨床試験、2）GMP原薬の製造、3）治験薬概要書作成を完成した。被験薬がFirst in man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、毒性試験を実施した。GMP原薬製造は、原材料を武蔵野化学から購入し、PMDAの指導に従って塩野フィネスで製造した。薬物安定性についても完了した。以上のデータをまとめて、治験薬概要書を作成した。本研究では、上記記載のごとく、ステップ1の評価必須事項をすべて達成した。また、平成26年3月には、Phase1試験を開始し、平成26年11月に完了した。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。現在、Phase2/3試験もしくはPhase2試験のプロトコール作成のために薬事戦略相談事前面談を平成26年12月26日に実施し、さらには平成27年3月に本相談を申し込み、プロトコールを確定する予定である。同時に治験のための基盤整備を行い、ステップ2の採択後速やかに試験を実施する予定である。また、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を本研究のもとで行い、世界初の診断および重症度判定の体外診断薬として開発し、保険収載を目指す。この診断薬開発は、すでに戦略相談を終了し、今後国際展開も視野に開発中である。

平成26年度研究分担者

- | | | | |
|----------|----------------------------------|------------|--|
| 1. 村山 圭 | 千葉県こども病院代謝科・部長 | 7. 田中 雅嗣 | 東京都健康長寿医療センター
臨床検査科・部長 |
| 2. 齋藤 伸治 | 名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野・教授 | 8. 佐伯 武頼 | 熊本大学生命資源研究支援セン
ター山村プロジェクト研究室
・特任教授 |
| 3. 大竹 明 | 埼玉医科大学小児科・教授 | 9. 山口 清次 | 島根大学医学部小児科・教授 |
| 4. 藤井 克則 | 千葉大学大学院医学研究院小児
病態学・講師 | 10. 中田 和人 | 筑波大学生命環境系・教授 |
| 5. 但馬 剛 | 広島大学大学院医歯薬保健学研究
院小児科学・講師 | 11. 石井 亜紀子 | 筑波大学医学医療系神経内科
・講師 |
| 6. 藤井 達哉 | 滋賀県立小児保健医療センター
・病院長 | 12. 酒井 規夫 | 大阪大学大学院医学系研究科小児
科学・准教授 |

A. 研究目的

高乳酸血症の病態を踏まえた治療薬は今だ世界に存在しない。PAは生体内物質であり、1990年代には体質改善のサプリメントとして使用されている（Am J C/In Nutr 1994;59:423-7）。また、心筋梗塞、脳梗塞などの急性期患者にカテーテル先端からの静注療法が臨床研究され、その有効性が報告された（Lancet. 1999;353(9161):1321-3）。PAは、体外循環の組成（Experimental Biology and Medicine 2005;230:435-4

43）や臓器移植の保存液にも広く使用されている。ミトコンドリア病では、高乳酸血症の程度が高度であるほど臨床的に重症で死亡率も高くなる事が示され（Neurology 2011;77:1965-1971）、高乳酸血症を治療することがミトコンドリア病の重症度を軽減できると考えられるようになった。また、高乳酸血症を来すミトコンドリア病のモデル動物（ミトコンドリアDNAの欠失マウス）で、乳酸値を下げる治療をしたところ寿命が延長し運動能力も回復した（Human Molecular Ge

netics 2010;19:3179-3189)。我々は、PAによるミトコンドリア病の介入研究から、PAが高乳酸血症を軽減するのみでなく、臨床的重症度を軽くするという知見を得た(Mol Genet Metab. 2014;112(2):133-138、Brain & Development. 2012;34(2):87-91)。本研究は、先天性高乳酸血症の病態を踏まえた新規治療薬の開発を日本から世界に発信する事が目的である。また、申請者は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)。この検査法を、診断ガイドラインのトップに据えるべく、体外診断薬の開発を同時に行い、PAの治療薬と合わせてグローバル展開を計画している。

B. 研究方法

平成26年3月より、Phase1試験(PLA001)を開始し、平成26年11月に完了した。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。Phase2前期試験のプロトコル作成のために薬事戦略相談事前面談を平成26年12月26日に実施し、さらには平成27年3月3日に本相談の申し込みを行った。平成27年5月までにプロトコルを確定する予定である。同時に治験のための基盤整備を行い、ステップ2の採択後速やかに試験を実施する予定である。また、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を本研究のもとで行い、世界初の診断および重症度判定の体外診断薬として開発し、保険収載を目指す。この診断薬開発は、すでに戦略相談を終了し、今後国際展開も視野に開発中である。

・創薬事業

Phase1試験(PLA001試験)健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの臨床第 相試験

以下の3パートに分けて研究を行った。

1) 単回投与パート：ランダム化二重盲検並行群間比較試験

単回投与パート：被験薬又は対照薬を空腹時に投与

ステップ1：0.08g/kg

ステップ2：0.17g/kg

ステップ3：0.33g/kg

ステップ4：0.66g/kg

ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、8時間、24時間に、単回投与パートのみピルビン酸の尿中及び糞中濃度測定目的にステップ2に投与開始前24時間及び投与開始後24時間に採取した。

被験者数：単回投与パート32名(1ステップあたり被験薬群6名、対照薬群2名)

2) 食事の影響の評価パート：オープンラベルのクロスオーバー比較試験

食事の影響の評価パート：空腹時及び食後に0.17g/

kg投与

ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、8時間、24時間に、単回投与パートのみピルビン酸の尿中及び糞中濃度測定目的にステップ2に投与開始前24時間及び投与開始後24時間に採取した。

被験者数：食事の影響のパート6名(空腹時投与先行群3名、食後投与先行群3名)

3) 反復投与パート：ランダム化二重盲検並行群間比較試験

反復投与パート：被験薬又は対照薬を食後に投与
ステップ1：対照薬，0.5/kg/day, 1.0g/kg/day(1日3回投与)

ステップ2：2.0/kg/day(1日3回投与)

ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に以下の時間に採取した。

Day1:朝(第一回目)投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、10時間

Day2～Day6：朝の投与直前

Day7:朝の投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、10時間、24時間(退院前)

安全性評価は、治験薬投与開始から有害事象及び副作用、臨床検査、バイタルサインにて評価した。

被験者数：反復投与パート21名(ステップ1 15名、ステップ2 6名)

組入れ基準：文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)の基準を満たし、(2)の基準に抵触しないことが確認された日本人健康成人男性

(1) 選択基準

1) 年齢が20歳以上45歳以下

2) BMIが18.5以上25.0未満

3) スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が適格と判断した者

4) 実施医療機関が定めた被験者に関する規定を遵守できる者

(2) 除外基準

1) 循環器・消化器・呼吸器・肝機能・腎機能・精神神経機能及び代謝系機能等に現病歴又は既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の参加に支障があると判断した者

2) 被験薬の吸収に影響を及ぼすことが明らかな消化器の手術歴のある者

3) 薬物アレルギーの既往歴を有するか、薬物アレルギーが疑われる者

4) 薬物依存、アルコール依存の現病歴又は既往歴がある者

5) 治験薬投与前3日以内にセント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)を含有する飲食物など、薬物動態に影響を及ぼすことが知られている栄養補助食品を摂取した者

6) 治験薬投与開始前16週間以内に新有効成分医薬品の第 相試験に参加するか、12週間以内にその他の治験に参加し、プラセボを含む薬物の投与を受け

た者

- 7) 本試験に参加すると、年間総採血量が1200 mLを超える可能性のある者
- 8) 治験薬投与前4週以内に200 mL以上の全血採血、2週以内に成分採血（血漿又は血小板）、あるいは12週以内に400 mLを超える採血又は献血を行った者
- 9) HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体又は梅毒血清反応が陽性であった者
- 10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した者

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬

被験薬：一般的名称：ピルビン酸ナトリウム

保存方法：室温保存

使用期限：ラベルに記載 使用期限：ラベルに記載

対照薬：単回投与及び反復投与パートでは、生理食塩水を1/2の濃度に希釈した水溶液（NaClを0.45%含有）を対照薬とする。単回投与及び反復投与パートでは、生理食塩水を1/2の濃度に希釈した水溶液（NaClを0.45%含有）を対照薬とする。

用量及び投与方法

単回投与パート：

ステップ1：0.08 g/kg

ステップ2：0.17 g/kg

ステップ3：0.33 g/kg

ステップ4：0.66 g/kg

食事の影響の評価パート：0.17g/kg単回投与

反復投与パート：1.0 g/kg/day（1回投与量0.33 g/kg，1日3回食後投与）

0.5 g/kg/day（1回投与量0.17 g/kg，1日3回食後投与）

ピルビン酸ナトリウムは投与直前に水に溶解し、100 mLの水溶液とした。投与直前に溶解する理由は、時間が経過すると、水溶液中のピルビン酸ナトリウムがパラピルビン酸ナトリウムに分解するためである。対照薬の溶液量も100 mLとし、容器も含めて、外観上はピルビン酸ナトリウムの水溶液と識別できないようにした。

評価基準：

(1) 薬物動態

1) 薬物動態評価項目

(A) 血漿中薬物濃度

血漿中薬物濃度測定値に基づいて薬物動態パラメータ(AUCO-t, AUCO-inf, AUCO-, Cmax, tmax, Kel, t1/2, MRT0-inf, Vz/F, Vdss/F, CL/F)の記述統計量を算出した。

(B) 尿中・糞中薬物濃度(単回投与パート)

尿中・糞中薬物濃度の測定値に基づいて、薬物動態パラメータ(Ae, Ae%, CLR, Af, Af%)の記述統計量を算出した。

(C) 薬物動態に及ぼす食事の影響の評価

食事の影響の評価パートで算出した血漿中ピルビン酸濃度の薬物動態パラメータについて、食事条件間（空腹時投与、食後投与）での平均値の比（又は差）とその両側90%信頼区間を算出した。

(D) 定常状態の評価と蓄積係数(反復投与パート)

反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のトラフ値について、被験者ごとにDay 7とDay 1~Day 6との比(Da y 7/Day 1, Day 7/Day 2 ... Day 7/Day 6)を算出し

た。

(2) 安全性

1) 安全性評価項目

(A) 有害事象及び副作用

(B) 臨床検査及びバイタルサイン

2) 有害事象及び副作用の定義

試験治療を受けた後に生じた好ましくない（又は意図しない）症状及び徴候を指し、試験治療との因果関係の有無は問わない。本試験では、治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、治験薬投与開始後に生じた臨床検査値等の好ましくない変化を有害事象として扱った。「有害事象」のうち、治験薬との関連性が「なし」と判定されたもの以外を「副作用」として扱った。

統計手法：

(1) 被験者背景

パートごとに、各投与群別の被験者背景(年齢, 身長, 投与開始前の体重)の記述統計量(被験者数, 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値, 最大値)を算出した。

(2) 薬物動態

1) 血漿中薬物濃度

単回投与及び反復投与のパートでは、各測定時点での血漿中ピルビン酸濃度の記述統計量を投与群別に算出し、推移図を作成した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別（空腹時投与、食後投与）に各測定時点での血漿中ピルビン酸濃度の記述統計量を算出し、推移図を作成した。

あわせて、薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値, 幾何平均値, 幾何平均値の変動係数CV%）を算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のものを予定しており、詳細は解析計画書に記載した。

AUCO-t, AUCO-inf, AUCO-, Cmax, tmax, Kel, t1/2, MRT0-inf, Vz/F, Vdss/F, CL/F

単回投与及び反復投与パートでは、投与群別に各測定時点での血漿中乳酸濃度及び乳酸/ピルビン酸の血漿中濃度比の記述統計量（被験者数, 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値, 最大値）を算出した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別（空腹時投与、食後投与）にこれらの記述統計量を算出した。

さらに、単回投与及び反復投与パートでは、投与群別に各測定時点でのケトン体比（アセト酢酸/3-ヒドロキシ酪酸）、Na, K, Clの記述統計量に加えて、患者における病態研究目的でアラニン, Fibroblast growth factor 21, Growth differentiation factor 15の記述統計量、（被験者数, 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値, 最大値）を算出した。

血漿中ピルビン酸濃度と投与量との関係性を評価する目的で、AUCO-t, AUCO-inf, CmaxのそれぞれをY軸、投与量をX軸にプロットした両対数の散布図を作成するとともに、線形回帰分析を用いてパワーモデル（ $Y = X$ ）を当てはめ、及びの推定値とその両側90%信頼区間を算出した。

2) 尿中・糞中薬物濃度(単回投与パート)

尿中・糞中薬物濃度の測定値に基づいて、薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値, 幾何平均値, 幾何平均値の変動係数CV%）を算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のものを予定しており詳細は解析計画書に記載した。

Ae, Ae%, CLR, Af, Af%

(3) 薬物動態に及ぼす食事の影響の評価

食事の影響の評価パートで算出した血漿中ピルビン酸濃度の薬物動態パラメータについて、食事条件間（空腹時投与、食後投与）での平均値の比（又は差）とその両側90%信頼区間を算出した。平均値を算出する場合、Cmax, Kel, AUC0-inf, t1/2, MRT0-infの各パラメータは自然対数に変換して平均値の差とその信頼区間を算出した後、真数の比に戻すこととし、tmaxは測定値をそのまま用いて算術平均値の差とその両側90%信頼区間を算出した。また、Cmax及びAUC0-infをそれぞれ反応変数として、群（空腹時投与と先行群、食後投与と先行群）及び時期を要因としたクロスオーバー分散分析を実施した。

(4) 定常状態の評価と蓄積係数(反復投与パート)

反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のトラフ値について、被験者ごとにDay 7とDay 1~Day 6との比(Day 7/Day 1, Day 7/Day 2 ... Day 7/Day 6)を算出し、記述統計量(被験者数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値, 幾何平均値, 幾何平均値の変動係数CV%)を求めた。

反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のCmax及びAUC0-infについて、被験者ごとにDay7とDay1との比(Day7/Day1)を算出し、記述統計量(被験者数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値, 幾何平均値, 幾何平均値の変動係数CV%)を算出した。

(5) 安全性

単回投与及び反復投与パートでは、以下の解析を投与群別に実施した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別(空腹時投与、食後投与)に以下の解析を実施した。

1) 有害事象

MedDRAを用いて有害事象を基本語に読み替え、以下を集計した。

・有害事象が少なくとも1件発現した被験者数及び発現割合

・器官別大分類の有害事象の発現者数及び発現割合

・基本語及び程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

あわせて、有害事象が発現した被験者の一覧表を作成した。一覧表に記載する項目は、「被験者番号、年齢、治験薬の投与量、有害事象の名称、程度、発現日、処置の有無、転帰、治験薬との因果関係」とした。

2) 臨床検査及びバイタルサイン

検査項目ごとに、各測定時点での記述統計量(被験者数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 25%点, 中央値, 75%点, 最大値, 歪度, 尖度)を算出した。検査項目ごとに、個々の被験者の投与開始前値をX軸、投与終了翌日の値をY軸にプロットした散布図を作成した。投与前と投与後の各測定時点で12誘導心電図の正異判定のシフトテーブルを作成した。

(倫理面への配慮)

研究に先立ち、患者には研究の目的および、主旨、不利益・危険性の排除や説明と同意(インフォームド・

コンセント)を十分に説明し、同意が得られた場合のみ研究を実施する。疫学調査に関しては、国が定めた「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に準拠して行う。また、本研究に先立つ自主臨床研究の計画調書は、すべての協力研究施設の倫理審査会に提出し、承認を得ている。この原案は、すでに国立精神神経医療センター、埼玉医科大学病院、久留米大学病院などすべての研究協力施設にてすでに承認されているが、それを基本とし、さらに修正し、新GCP準拠したものとする。また、第2相試験研究に関しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に対する省令」、新GCPに準拠し、患者の利益を最大限配慮しつつ、副作用に充分留意しながら、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に基づき、ヘルシンキ宣言や、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意に関して、十分な配慮のもとに行う。また、ピルビン酸ナトリウムの非臨床試験を行うに当たっては、動物を用いた短期、長期試験その他において、国が定めた「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する久留米大学で定めた倫理規定等を遵守し、動物愛護上の配慮に充分留意した上で行った。

C. 研究結果

(1) 薬物動態

現在解析中である。

(2) 安全性

1) 有害事象

治験薬投与により有害事象は、ピルビン酸ナトリウム群で24例中10例、対照群で6例中0例に認められた。重篤・重要な有害事象は認められなかった。0.33g/kg/日投与例で、服薬時の嘔気、軽度の下痢が診られた。重症度別では、中等度の有害事象が、ピルビン酸ナトリウム群で3例であった。2.0g/kg/日投与例で、全例、水様性の下痢、むくみが診られ、服薬初日に全例治験中止となった。有害事象は、医療行為の必要はなく、いずれも自然に回復した。臨床的忍容性としては、1.0g/kg/日投与例では、半数に薬物を継続できず、0.75g/kg/日投与と考えられた。

2) 臨床検査、バイタルサイン

臨床検査、バイタルサインにおいて、治験薬投与による臨床問題となる変動は認められなかった。異常変動と判定された項目は、ピルビン酸ナトリウム群で2例であり、水様性下痢が有害事象として扱われた。

以上より、0.75g/kg/日の反復投与の安全性に特に問題は認められなかった。

D. 考察

最終的なPhase1試験結果は、現在解析中である。

F . 健康危険情報

ナトリウム負荷以外は、特に大きな問題は診られなかった。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1.Fujii T, Nozaki F, Saito K, Hayashi A, Nishigaki Y, Murayama K, Tanaka M, Koga Y, Hiejima I, Kumada T. Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study *Mol Genet Metab* 112(2) 133-8, 2014
2. Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 2034-42, 2015
3. Katayama K, Povalko N, Yatsuga S, Nishioka J, Kakuma T, Matsuishi T, Koga Y. New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. *Brain Dev.* 2015. (in press) doi:10.1016/j.braindev.2014.06.006
4. Wei F-Y, Zhou B, Suzuki T, Miyata K, Ujihara Y, Horiguchi H, Takahashi N, Xie P, Michiue H, Fujimura A, Kaitsuka T, Matsui H, Koga Y, Mohri S, Suzuki T, Oike Y, Tomizawa K. Cdk5rap 1 mediated 2-methylthio modification of mitochondrial tRNAs governs protein translation and contributes to myopathy in mice and humans. *Cell Metabolism* (in press) 2015, cmet.2015.01.019
5. 古賀靖敏、ミトコンドリア機能の臨床生化学的評価。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 22-27.
6. 古賀靖敏、ミトコンドリア代謝異常症のトピックス。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 142-152.
7. 古賀靖敏、ミトコンドリアにおける代謝。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 153-159.
8. 古賀靖敏、ミトコンドリア病の診断の進め方。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 160-167.
9. 古賀靖敏、ミトコンドリア代謝異常症の臨床的病型による分類 MELAS。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 168-174.
10. 古賀靖敏、ミトコンドリア代謝異常症の臨床的

病型による分類 Leber 病。代謝性ミオパチー

Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 181-184.

11. 古賀靖敏、L-アルギニン (MELAS)。引いて調べる先天代謝異常症。診断と治療社。東京。2014 p 136-137.

12. 古賀靖敏、ミトコンドリア心筋症・心合併症。心エコーハンドブック 心筋・心膜疾患。金芳堂。京都。2014 p 100-105.

13. 古賀靖敏、特集：ミトコンドリア病 小児科におけるミトコンドリア病。神経眼科。31(4) 457-463、2015.

2. 学会発表

1. Koga Y. Pharmacologic therapy for mitochondrial myopathies. The Joint 13th AOMC Annual Scientific Meeting and 20th PNA Midyear Convention. 2014.5.14-17 (Manila, Philippines)
2. Koga Y, Nakamura H, Yatsuga S, Tanaka M. Development of therapeutic drug of Sodium Pyruvate (SP) for lactic acidosis associated with mitochondrial disorders. *Mitochondrial Medicine* 2014 –Pittsburgh. 2014.6.4-7 (Pittsburgh, USA)
3. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases. *Mitochondrial Medicine* 2014 –Pittsburgh. 2014.6.4-7 (Pittsburgh, USA)
4. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases. *International Meeting on Mitochondrial Pathology* 2014. 2014.6.15-19 (Tampere, Finland)
5. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases. 53rd Annual European Society for Paediatric Endocrinology Meeting. 2014.9.18-20 (Dublin, Ireland)
6. Sasaki T, Izumi Y, Fukami M, Yatsuga S, Koga Y. A case of 46,Y,dup(x)(p21.2p22.2) DSD caused by overexpressed DAX1. 53rd Annual European Society for Paediatric Endocrinology Meeting. 2014.9.18-20 (Dublin, Ireland)

7. Koga Y. Development of therapeutic drug of sodium pyruvate (SP) for lactic acidosis associated with mitochondrial disorders. 11th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research & Medicine. 2014.11.13-16 (Taipei, Taiwan)
 8. 八ツ賀秀一、牛島高介、古賀靖敏. Prader-Willi 症候群：双子の思春期早発例. 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会. 2014.4.10 (名古屋)
 9. 古賀 靖敏、ピルビン酸ナトリウム治療法開発チーム. ミトコンドリア脳筋症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. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 2014.4.11-13 (名古屋)
 10. 佐々木孝子、泉陽子、深見真紀、八ツ賀秀一、片山幸樹、西岡淳子、古賀靖敏. DSD の原因が DAX1 過剰であった 46,Y,add(X)(p22.1) の一例. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 2014.4.11-13 (名古屋)
 11. 西岡淳子、阿部清美、鳴海覚志、長谷川奉延、八ツ賀秀一、古賀靖敏. 4 世代・世界最大の PAX8 変異陽性家系からみえた甲状腺表現型の多様性：高齢 PAX8 変異保有者の臨床像. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 2014.4.24-26 (福岡)
 12. 金城さおり、豊浦麻記子、吉年俊文、喜久山至、小濱守安、閑野将行、源川隆一、八ツ賀秀一、古賀靖敏. ピルビン酸ナトリウムを開始したミトコンドリア呼吸鎖異常症の 6 か月男児. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 2014.4.24-26 (福岡)
 13. 八ツ賀秀一、古賀靖敏. 血漿 FGF21 は筋症状を伴うミトコンドリア病のバイオマーカーになる. 第 56 回日本小児神経学会学術集会. 2014.5.29-31 (浜松)
 14. 八ツ賀秀一、佐々木孝子、古賀靖敏. 健康日本人の血漿 FGF21 値の検討. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会. 2014.9.25-27 (浜松)
 15. 佐々木孝子、八ツ賀秀一、西岡淳子、古賀靖敏. 神経性食思不振症に甲状腺機能亢進を合併した 1 例. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会. 2014.9.25-27 (浜松)
 16. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor-15 (GDF-15): a most reliable biomarker for mitochondrial disorders. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 2014.11.13-15
 17. 八ツ賀秀一、石井亜紀子、藤田泰典、小島俊男、伊藤雅史、田中雅嗣、角間辰之、古賀靖敏. GDF-15&FGF-21: ミトコンドリア病の新規バイオマーカー. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会. 2014.12.3-5 (福岡)
 18. 佐々木孝子、八ツ賀秀一、片山幸樹、西岡淳子、古賀靖敏、松石豊次郎. 低身長患者の受診動機のアンケート調査. 第 478 回日本小児科学会福岡地方会例会. 2014.02.08 (福岡)
 19. 佐々木孝子、八ツ賀秀一、古賀靖敏. 低 Mg 血症、低 Cu 血症を認めた Fontan 術後タンパク漏出性胃腸症. 第 11 回九州小児内分泌若手セミナー. 2014.5.31 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
ミトコンドリア病診断用バイオマーカーとしての GDF-15
国内特許：特願2014-005391、
国際特許：PCT/JP2015/50833
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし