

頭部 MRI 検査実施状況

医療機関名	No	前観察 期間 脳 MRI (4 週間以内)	タウリン 投与 開始日	観察期 脳卒中様 発作疑い時 脳 MRI	タウリン投 与 終了日	観察期 52 週 脳 MRI (前後 14 日)
川崎医科大学 附属病院	1	13/10/03	13/10/03	-	14/10/02	14/09/25
国立病院機構 兵庫中央病院	2	13/10/24	13/10/28	14/5/01 X 14/5/02 O	14/10/22	14/10/22
国立病院機構 京都医療 センター	3	13/10/31	13/10/31	-	14/11/06	14/11/06
藤田保健衛生 大学病院	4	13/10/31	13/11/02	14/05/21 X 14/10/29 O	14/11/07	14/11/07
福岡大学 筑紫病院	5	13/11/05	13/11/07	13/12/02 X 14/05/16 X 14/08/12 X	14/11/12	14/11/11
聖隷浜松病院	6	13/11/07	13/11/14	-	14/11/13	14/11/07
長崎大学病院	7	13/11/11	13/11/18	14/02/17 X 14/05/26 X 14/10/06 X	14/11/17	14/11/17
久留米大学 附属病院	8	13/12/09	13/12/09	14/03/24 O	14/12/01	14/12/01
広島大学病院	9	13/12/25	13/12/27	-	14/12/19	14/12/19
防衛医科 大学校病院	10	14/1/06	14/1/07	14/04/18 O 14/04/25 O 14/05/07 O 14/05/20 O	14/12/22	15/12/22

O: ストローク再発、X: 再発でない、o: 経過観察

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 大澤 裕

川崎医科大学 神経内科学・講師

研究要旨

本研究は MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として、タウリン大量経口投与の多施設・オープン・第 3 相試験を実施し、薬事承認を獲得する目的で平成 24 年 10 月に開始された。これまでに、治験実施計画（プロトコル）作成、行政当局（PMDA）対応、治験審査委員会（IRB）審査、PMDA の薬事戦略相談、患者登録のための全国神経内科・小児神経内科専門医施設疫学調査などのインフラ整備を実施した。本年度は平成 25 年 10 月から平成 26 年 1 月までの観察期間 1 年の治験薬タウリン投与を実施して、手順書に則したモニタリングを担当した。平成 27 年 1 月末までに全 10 施設で治験が終了し、治験終了届書を提出した。成果報告会を実施し、データ固定した後、EDC データマネジメントによりタウリンの MELAS の脳卒中様発作に対する再発抑制効果と安全性を検証して、本年度末までに総括報告書を提出する。

A. 研究目的

MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic-acidosis and Stroke-like episodes) はミトコンドリア病のなかで最も頻度の高い代表的病型で、その自然歴の詳細は不明であるが、平均予後 5 年とされる希少難病である。脳卒中様発作を繰り返して進行性の経過をとるため、この再発を予防する治療法確立が急務となっている。この unmet medical needs に対応すべく、平成 24 年度より MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として、タウリン大量経口投与試験を実施して、その有効性と安全性を検証し、薬事承認を獲得する目的で本研究を実施している。昨年度までに、医師主導治験として実施するため、プロトコル作成し、PMDA および IRB 承認、患者登録のための全国疫学調査を実施した。有効性については、脳卒中様発作回数を評価項目として、前観察期間 78 週、観察期間 1 年のタイムテーブルを設定した。本年度は、平成 25 年 10 月から継続して、平成 26 年 1 月まで、試験薬タウリンの全 10 施設 10 症例・オープン・第 3 相試験を実施した。分担研究者として手順書に従ったモニタリングを担当した。平成 27 年 1 月末までに全参加施設で治験

が終了し、治験終了届書を提出した。2 月 7 日成果報告会を実施して、個別の症例について検討を行った。その後、データを固定しタウリンの MELAS 脳卒中様発作に対する再発抑制効果と安全性を検証した。本年度末までに総括報告書を作成する。

B. 研究方法

① 治験実施：平成 25 年 10 月から平成 26 年 1 月までに、全 10 施設で観察期間 1 年の治験薬投与を実施した。投与期間中 SAE 報告はなく、平成 27 年 1 月末までに全参加施設で治験が終了した。

② モニタリング：昨年度引き続き医師主導治験を継続し、手順書に則して、治験受託会社と協力して、SDV を主体とするモニタリングを担当した。

③ 治験終了届書提出：全参加施設で治験が終了した後、平成 27 年 1 月 30 日治験終了届書を作成し、当局に提出した。

④ 成果報告会実施：平成 27 年 2 月 7 日に、全参加医療施設からの治験責任医師および担当者の参加による成果報告会を実施した。個別の症例検討を行った後、データを固定させた。

⑤ 総括報告書の作成：EDC データマネジメントにより、期間 1 年間のタウリン投与により「100%レスポンス率＝脳卒中様発作

完全抑制」を主要評価項目とした有効性と安全性を検証し、総括報告書を作成する。

(倫理面への配慮)

本研究は、2008年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成25年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成23年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づいた医師主導治験として実施する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令(GCP)」に該当する医師主導治験として実施する。

### C. 研究結果

①治験とモニタリングの実施:本治験の基本デザインは、多施設共同・オープン・第3相試験で、目標症例は、過去1.5年間で2回以上かつ1年で1回以上の脳卒中様発作を反復したA3243G及びT3291Cの15名のMELAS患者である。日本神経学会・日本小児神経学会のバックアップにより全国911 専門施設への疫学アンケート調査を実施し、これまで最大のMELAS患者の中から、適応基準・除外基準を鑑み、脳卒中様発作反復10患者を登録した。治験薬タウリンは既に1987年に「うっ血性心不全・高ビリルビン血症」を対象として薬事承認を獲得している提供者(大正製薬)がGMP基準で提供した。本治験では体重区分により規定された1日用量を1日3回食後経口投与、投与期間1年とした。治験プロトコルを作成し、PMDAと各医療機関のIRB承認を経て、平成25年10月初旬から平成26年1月初旬までに全施設で投与を実施した。モニタリングを手順書に則して行い、当初の計画通り完了した。経過中SAE報告はなかった。平成27年1月末までに全参加施設で治験が終了し、治験終了届書を提出した。

②成果報告会の実施:平成27年2月7日成果報告会を実施し、個別の症例について検討を行った。脳卒中様発作再発防止の有効性については、主要評価項目を「100%レスポンド率(発作完全抑制)」とし、発作の定義は、「突発性局所神経徴候(片

麻痺・感覚消去・皮質盲・失語・失行・失認)があり頭部MRI拡散強調像で高信号が確認されるもの」とした。副次評価項目として、ミトコンドリア病重症度スコア(JMDRS)、特殊検査(血中・髄液の乳酸値・ピルビン酸値・乳酸/ピルビン酸比・タウリン)、頭部MRI所見について解析した。安全性については、自覚症状、他覚所見及び各検体検査を総合し治験責任医師及び治験調整医師がタウリン自体の有害事象か判定し、本会議にて確認した。報告会の後、データを固定させた。

③総括報告書の作成:EDCデータマネジメントにより、期間1年間のタウリン投与により「100%レスポンド率=脳卒中様発作完全抑制」を主要評価項目とした有効性と安全性を検証し、総括報告書を作成している。今後この報告書を基盤に、論文を作成し、社会に発信する計画である。

### D. 考察

平成25年10月初旬から平成26年1月初旬までに観察期間1年の治験薬投与を実施した。手順書に則してモニタリングを担当した。平成27年1月末までに全参加施設で治験が終了し、治験終了届書を提出した。現在、EDCデータマネジメントによりタウリンのMELASの脳卒中様発作に対する再発抑制効果と安全性を検証しており、本年度末までに総括報告書を作成する計画である。

本治験では、研究期間3年間の制約のため、前観察期間78週・試験薬投与52週の短期投与プロトコルとした。平成26年1月6日の厚生労働省難治性疾患実用化研究ヒアリングでは、長期投与治験への移行を勧告されたため、現在、日本医療研究開発機構研究費に申請中である。

### E. 結論

当初のロードマップ通り、平成27年1月末までに全参加施設で治験が終了し、治験終了届書を提出した。タウリンのMELASの脳卒中様発作に対する再発抑制効果と安全性を検証し、総括報告書をまとめる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Takayama K, Noguchi Y, Aoki S, Takayama S, Yoshida M, Asari T, Yakushiji F, Nishimatsu S, Ohsawa Y, Itoh F, Negishi Y, Sunada Y, Hayashi Y. Identification of the minimum Peptide from mouse myostatin prodomain for human myostatin inhibition. *J Med Chem.* ;58(3):1544-9, 2015

### 2. 学会発表

<国内学会>

大澤 裕「筋消耗性疾患に対するマイオスタチン阻害医薬:サルコペニア治療の展望」第55回日本神経学会学術大会 2014年5月24日 福岡

大澤 裕「MRL 創傷治癒形質によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー改善機構の解析」第55回日本神経学会学術大会 2014年5月24日 福岡

大澤 裕「筋ジストロフィーに対するマイオスタチン阻害ペプチドの開発」第32回日本神経治療学会総会 2014年11月22日 東京

大澤 裕, 砂田芳秀, 深井雄太, 藤野雅広, 西松伸一郎, 高山健太郎, 伊東史子, 林良雄, 土田邦博「筋ジストロフィー関連疾患における TGF- $\beta$ シグナルの解明と標的医薬の開発」平成26年度精神・神経疾患研究開発費 26-8;西野班班会議 2014年12月6日 東京

<国際学会>

Ohsawa Y, Nishimatsu S, Fujino M, Fukai Y, Sunada Y. Type I TGF- $\beta$  receptor kinase inverses myogenesis; implication in caveolin-3-deficient limb-girdle muscular dystrophy 1C. FASEB Science Research Conferences SKELETAL MUSCLE SATELLITE AND STEM CELLS. Steamboat Springs, Colorado, USA, July 20-25, 2014

## 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

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 武藤 多津郎 藤田保健衛生大学医学部 脳神経内科学・教授  
研究協力者 植田 晃広 藤田保健衛生大学医学部 脳神経内科学・講師

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子のクローバーリーフ領域の点変異によって発症する。MELAS 変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> アンチコドンでは、正常で認められるタウリン修飾が欠損し (Yasukawa, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001)。一方、タウリン大量投与によって MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害が改善し、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 10 年以上完全に抑制された (Rikimaru, Intern Med 51, 2012)。この POC 試験から、MELAS 基本病態は tRNA 修飾異常症と提唱し、平成 24 年度にタウリン特許を取得し、脳卒中の再発予防効果を効能効果とする薬事承認を目指す医師主導治験（多施設・オープン・第 3 相）実施を骨子とする本研究を開始した。エントリー基準は試験薬同意取得前 78 週以内に 2 回以上、かつ 52 週以内に 1 回以上の発作性突発性局所神経徴候とした。試験薬タウリンの投与期間は 52 週で、評価期間は 42 週間、主要評価項目は 100%レスポンス：脳卒中様発作完全抑制とした。薬効バイオマーカーとして、本治験では、ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のタウリン修飾率、ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6 蛋白質量、及びミトコンドリア遺伝子変異率（ヘテロプラスミー）について検討した。実施医療施設藤田保健衛生大学病院では、エントリー基準の脳卒中様発作回数 2 回の 19 歳 MELAS 女性 1 名を登録し治験を実施した。試験薬タウリン経口投与によって脳卒中様発作は 1 回に抑制され、薬効バイオマーカーのうち白血球ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率が有意に上昇した。タウリン大量経口投与による脳卒中様発作再発予防効果の有効性が検証できたものと考えられる。

A. 研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドンのタウリン修飾欠損が発見された (Yasukawa, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。川崎大学神経内科の砂田らのグループは、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 9 年以上抑制されることを報告された (Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに 1987 年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC

研究を基盤に、新規に MELAS 脳卒中様発作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を目標とする医師主導治験を骨子とする。

本年度は分担研究者として藤田保健衛生大学病院（以下、当院）で、1 名の患者を対象に、期間 1 年間の試験薬タウリン投与を実施し、その脳卒中様発作予防の有効性について検討した。

B. 研究方法

川崎医科大学タウリン治験ワーキンググループが作成したプロトコルに従い分担研究を行った。治験に先立ち、当院治験審査会 (IRB) に本治験プロトコルを申請し 2013 年 9 月 18 日に承認を得た。

当院神経内科外来に通院中の 1 例の 19 歳男性 MELAS 患者について、その同意を未成

年である本人と代諾者の母親から得て登録した。GMP試験薬タウリンの期間1年の投与を実施して、その脳卒中様発作再発予防効果について検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は、2008年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成25年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成23年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令(GCP)」に該当する医師主導治験として実施する。

### C. 研究結果

被験者：19歳 男性

14歳時 頭痛、視野障害を発症。頭部MRIで左後頭葉-頭頂葉に異常信号を認め、髄液検査での乳酸の高値からMELASを疑われ、採血によるミトコンドリアDNA検査でA3243G変異を認め、MELASの確定診断を受けた。

しばしば発作が認められたため、2009年2月12日からアルギニン製剤(アルギU 12g/3×毎食後)内服開始した。2010年9月ピルビン酸ソーダ内服の治験に参加するも、下痢の副作用で内服中止となった。2010年11月8日からアルギU16g/4×毎食後、寝る前に増量。2011年11月13日からアルギU24g/6×に増量されていた。2013年10月18日に当院へ精査加療目的で紹介初診となった。

[治験同意取得 54週以内]

脳卒中様発作1：2013年3月8日右上肢脱力(単麻痺)あり。頭部MRIで新たな高信号なし。次第に回復した。

脳卒中様発作2：2013年9月5日右上肢脱力(単麻痺)あり。頭部MRIで新たな高信号なし。次第に回復した。

本治験の選択基準による「脳卒中様発作カウント」は2回であった。

過去のタウリン経口製剤治療歴なし。

除外基準に抵触する既往、合併症なし。

2週間以上のステロイド全身投与が必要な合併症なし。

同意取得前12週以内のピルビン酸使用なし。

選択除外基準に照らし、患者登録が可能であると判断され、アルギニン併用例

に分類された。

[治験同意取得] 治験プロトコルについて説明し、2013年10月31日に同意を取得した。

[治験薬投与量・投与期間] 試験薬KN01投与量は、体重区分により規定された12g/日とした。投与期間は2013年11月2日-2014年11月7日迄の1年間。

[評価期間] 治験薬投与開始9週以降-投与終了(2014年11月7日)まで。

[有効性評価] 投与期間・評価期間とも本治験の「MELAS ストローク判定基準による脳卒中様発作カウント=発作時突発性局所神経徴候+頭部MRI 拡散強調像高信号」は2014年10月28日の1回であった。

2014年10月28日に左側見難さを自覚し、MELASの再発疑いで近医入院。2014年10月29日に精査加療目的で当院へ転院。視野検査で左同名半盲を認め、頭部MRI 拡散強調画像で右後頭葉から頭頂葉の皮質から皮質下に高信号を認めた。髄液検査では乳酸/ピルビン酸 28.1と上昇を認めた。MELASの再発と考え、2014年10月28日から2014年11月3日までアルギニン製剤(アルギU20g×1回/日)の点滴加療を行った。

[安全性評価]

プロトコルに従い2013年11月2日の投与開始から2014年12月5日の投与終了28週までを観察した。観察期間中に試験薬タウリン経口投与と因果関係のあると考えられる有害事象は認めなかった。

[FIH(First-in-human) バイオマーカー候補測定]

1. 白血球ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>のタウリン修飾率：(投与前0週)

29.95±0.53%→(投与後52週)

67.16±4.80%

2. ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6蛋白質量(内部コントロール・-actin比)：(0週) x 1.0→(52週) x 0.876

3. ミトコンドリア遺伝子変異率(ヘテロプラスミー)：(0週) 53.0%→(52週) 54.3%。

### D. 考察

本被験者は試験薬タウリンの1年間の投与によっても、1回の脳卒中用発作を発症した。しかし、投与前52週で2回の脳卒中様発作を生じており、発作回数は減

少しした。

## E. 結論

当院の1症例は、試験薬タウリンの経口投与による脳卒中様発作再発抑制効果の主要評価項目である「100%レスポナー」には該当しなかった。

試験薬投与による有害事象はなく安全性に問題はなかった。

本治験10症例全体での有効性と安全性の評価が待たれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Shima S, Kawamura N, Ishikawa T, Masuda H, Iwahara C, Niimi Y, Ueda A, Iwabuchi K, Mutoh T. Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloneuropathy *Neurology*. 2014;82(2);114-118

Ikeda M, Miki T, Atsumi M, Inagaki A, Mizuguchi E, Meguro M, Kanamori D, Nakagawa K, Watanabe R, Mano K, Aihara A, Hane Y, Mutoh T, Matsuo K. Effective elimination of contaminants after oral care in elderly institutionalized individuals. *Geriatr Nurs*. 2014;35(4);295-9

Asakura K, Ueda A, Shima S, Ishikawa T, Hikichi C, Hirota S, Fukui T, Ito S, Mutoh T. Targeting of aquaporin 4 into lipid rafts and its biological significance. *Brain Res*. 2014;2(1583);237-44

Nakamura K, Sugaya K, Nakata Y, Shima S, Mutoh T, Nakano I. Hypertrophic pachymeningitis and encephalitis in a patient with relapsing polychondritis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2014;3;42-3

Asakura K, Ueda A, Mutoh T. Lipid rafts and their possible involvements in neuroimmunological disorders. *Front In Biosci*. 2015;1(20);303-13.

Hikichi C, Asakura K, Hirota S, Fukui T, Murate K, Ishikawa T, Kizawa M, Ueda A, Ito S, Mutoh T. Deep Neck Inflammatory Diseases: Implication of Cervical Magnetic Resonance Imaging for Early Diagnosis. *Austin J Clin Neurol*. 2015;2(2);1024-5

Fukuda Y, Fukui T, Hikichi C, Ishikawa T, Murate K, Adachi T, Imai H, Fukuhara K, Ueda A, Kaplan AP, Mutoh T. Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1 ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells. *Brain Res*. 2015;30(1596):13-21

Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Murai R, Hirota S, Murate K, Kizawa M, Ueda A, Ito S, Mutoh T. Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells. *Toxicology*. (in press)

Hirota S, Ito S, Fukui T, Murate K, Shima S, Kizawa M, Ueda A, Asakura K, Mutoh T. Voriconazole-responsive Disseminated Nodular Lesions on Spinal MRI. *Intern Med*. (in press)

廣田政古, 植田晃広, 稲熊容子, 島さゆり, 恵美宣彦, 武藤多津郎. 亜急性軸索型ニューロパチーに認められた抗 Trk 抗体の意義. *Peripheral Nerve*. 2014;25(1);100-5

武藤多津郎. ギランバレー症候群に於けるバイオマーカーの探索・開発と診断薬・機器開発. 最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応. 技術情報協会. 2015;369-72

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

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 尾上 祐行 防衛医科大学校病院神経抗加齢血管内科・指定講師

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子のクローバーリーフ領域の一塩基変異による発症機構は不明であった。われわれは世界に先駆け、正常 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドン 1 文字目はタウリン修飾をうけ、一方 MELAS 変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> ではこの修飾が欠損するため (Yasukawa, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001) ことを発見した。この独創的知見から MELAS の基本病態は RNA 修飾異常症であると提唱し昨年度タウリンの治療特許を取得した。本治験ではタウリン経口療法によって、ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のタウリン修飾率の改善、Complex I 構成蛋白質 (ND6) 量の増加、ミトコンドリア遺伝子変異率（ヘテロプラスミー）の軽減が達成されるかについて患者試料を用いて解析する。本年度は正常ヒト試料で解析の条件設定を行った。来年度はこれらが MELAS の新規バイオマーカーとなり得るのかを First-in man で検証する。これにより 国際標準化治療を見据えた PTC を得たい。

A. 研究目的

研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドンのタウリン修飾欠損が発見された (Yasukawa, Ohta, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。川崎医大砂田らと分担研究者太田らとの共同研究により、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 9 年以上抑制されることが報告された。(Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに 1987 年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC 研究を基盤に、新規に MELAS 脳卒中様発作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を標とする医師主導治験を骨子とする。本年度は分担研究者として防衛医科大学校病院で、1 名の患者を対象に、期間 1 年間の試験薬タウリン投与を実施

し、その脳卒中様発作予防の有効性について検討した。

B. 研究方法

川崎医科大学タウリン治験ワーキンググループが作成しPMDA本審査を経たプロトコルに従い、防衛医科大学校病院神経抗加齢血管内科外来に通院中の1例の20代男性 MELAS 患者について、その同意を得て登録した。GMP試験薬タウリンの期間1年の投与を実施して、その脳卒中様発作再発予防効果について検証した。治験は、川崎医大内治験インフラ (図1) の川崎医大を治験調整事務局とし、治験審査会 (IRB) に本治験プロトコルを申請し承認を得た。

(倫理面への配慮)

本研究は、2008年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成25年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成23年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令(GCP)」に該当する医師主導治験として実施する。

## C. 研究結果

被験者：20代男性

3歳頃から時折嘔吐することがあった。H23年になり、1ヶ月に1度の嘔吐、右視野のかすみ、聴力低下などの症状が出現。同年12月18日起床時に右視野障害を自覚し嘔吐が持続するため近医受診。脳MRIで左後頭葉皮質に血管支配に一致しない高信号病変を認め精査目的に当科に入院。血液髄液検査で乳酸、ピルビン酸の高値を認め、ミトコンドリア遺伝子解析の結果、ミトコンドリア遺伝子A3243G変異が認められたためMELASと診断した。入院時にL-アルギニン静注が投与され頭痛、視野欠損は改善した。発作予防としてL-アルギニン経口投与(12g/日)を開始し退院、以後外来でフォローしていた。H24年9月11日から複視と視野欠損があり。3日後の9月14日に受診。頭部MRIでは新規病変は指摘できなかったが脳卒中発作と診断し、L-アルギニン静注が静脈投与され症状は改善した。[治験同意取得54週以内]脳卒中様発作①：平成24年11月9日外来診察時に漢字の失認あり。皮質性視覚障害を認めた。

発作②：平成25年8月13日起床時から両眼視力低下を自覚、次第に悪心、嘔気、頭痛も出現し当院眼科を受診。脳卒中発作再発が疑われ当科に緊急入院した。同日の頭部MRI撮影では、FLAIR画像と拡散強調画像で既知の左後頭葉の病変は淡く高信号を示していた。脳卒中発作と診断しL-アルギニン静注が投与され視力は改善した。8月19日に遅れてCKの上昇、肝酵素の上昇あり。8月27日脳MRI拡散強調画像で右後頭葉内側に新規高信号域が描出されていた。L-アルギニン経口投与(12g/日)を継続し当科外来に定期通院した。

以上のように背景調査では、平成24年11月9日、平成25年8月13日に「発作時突発性局所神経徴候」が認められ、本治験の「選択基準による「脳卒中様発作カウント」は2回であった(このうち1回の発作で局所神経徴候に該当するMRI異常が確認されている)。選択除外基準に照らし、患者登録が可能であると判断され、アルギニン併用例に分類された。

[治験同意取得] 治験プロトコルについて説明し、平成26年1月6日に同意を取得

した。[治験薬投与量・投与期間]試験薬KN01投与量は、体重区分により規定された12g/日とした。投与期間は平成26年1月7日-平成26年12月22日迄の1年間。[評価期間]平成26年1月16日-平成27年1月22日までの54週間。[有効性評価]投与期間・評価期間とも本治験の「MELASストローク判定基準による脳卒中様発作カウント=発作時突発性局所神経徴候+頭部MRI拡散強調像高信号」は1回であった。[安全性評価]投与期間・評価期間で非痙攣性てんかんと考えられる高CK血症を認めた。[FIH(First-in-human)バイオマーカー候補測定]①白血球ミトコンドリアtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>のタウリン修飾率：(投与前0週)29.65±1.65%→(投与後52週)58.12±1.68%(P<0.05で有意上昇)②ミトコンドリアLeu(UUR)-rich ND6蛋白質量(内部コントロールβ-actin比)：(0週)x1.0→(52週)x1.013③ミトコンドリア遺伝子変異率(ヘテロプラスミー)：(0週)39.4±3.28%→(52週)38.6%±2.10

## D. 考察

本被験者は、試験薬タウリンの1年間の投与期間中に1回の脳卒中様発作を認めた。FIHで検討した薬効バイオマーカー候補のうち、白血球検体で測定したミトコンドリアtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>タウリン修飾率が有意に上昇していた。

## E. 結論

防衛医科大学校病院の1症例は、試験薬タウリン経口投与による脳卒中様発作再発抑制効果の主要評価項目である「100%レスポンス」には該当しなかった。副次評価項目のうち、ミトコンドリア病の重症度スコアは13点(0週)から11点(52週)に改善、画像検査では、投与前にみられていた右後頭葉内側と左側頭葉病変に加え、投与期間中の脳卒中発作で出現した右頭頂葉～側頭葉の高信号病変も縮小消失していった。また、治験前後でのアルギニン静注回数は2回から1回に改善し、副次評価項目では有効であると考えられた。副次評価項目ではないがMMSEは25点(0週)から28点(52週)に改善した。試験薬投与前後で有意に上昇した白血球ミトコンドリアtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>タウリン修飾率からは、このバイオマーカー候補

が有用である可能性を示した。試験薬投与による有害事象はなく安全性についても問題ないと考えられた。

F. 研究発表

なし

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

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者：佐藤慶史郎、内山剛 所属：聖隷浜松病院

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子のクローバーリーフ領域の一塩基変異による発症機構は不明であった。われわれは世界に先駆け、正常 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドン 1 文字目はタウリン修飾をうけ、一方 MELAS 変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> ではこの修飾が欠損するため (Yasukawa, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001) ことを発見した。この独創的知見から MELAS の基本病態は RNA 修飾異常症であると提唱し昨年度タウリンの治療特許を取得した。本治験ではタウリン経口療法によって、ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のタウリン修飾率の改善、Complex I 構成蛋白質 (ND6) 量の増加、ミトコンドリア遺伝子変異率 (ヘテロプラスミー) の軽減が達成されるかについて患者試料を用いて解析した。聖隷浜松病院では、エントリー基準に合致した 30 代男性 1 名を登録し治験を実施した。試験薬タウリンの 1 年間の投与によって脳卒中様発作が完全抑制され、薬効バイオマーカー候補のうち、白血球検体で測定したミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率も有意に上昇していた。試験薬投与による有害事象もなく、タウリン大量経口投与による脳卒中様発作再発予防効果の有用性が検証できたものと考ええる。

A. 研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドンのタウリン修飾欠損が発見された (Yasukawa, Ohta, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。先行研究により、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 9 年以上抑制されることも報告されている (Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに 1987 年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC 研究を基盤に、新規に MELAS 脳卒中様発作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を目標とする医師主導治験を骨子とする。

本年度は分担研究者として聖隷浜松病

院で、1 名の患者を対象に、期間 1 年間の試験薬タウリン投与を実施し、その脳卒中様発作予防の有効性について検討した。

B. 研究方法

川崎医科大学タウリン治験ワーキンググループが作成し PMDA 本審査を経たプロトコルに従い、聖隷浜松病院神経内科外来に通院中の 1 例の 30 代男性 MELAS 患者について、その同意を得て登録した。GMP 試験薬タウリンの期間 1 年の投与を実施して、その脳卒中様発作再発予防効果について検証した。

本研究は、2008 年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成 25 年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成 23 年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成 24 年発令の「臨床研究・治験活性化 5 か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令 (GCP)」に該当する医師主導治験として実施する。

### C. 研究結果

被験者：30代 男性

[治験同意取得 54週以内]

脳卒中様発作①：2012年7月15日意識の減損を伴う痙攣あり。8月3日にも同様の症状みられ、13日より痙攣重積となり当科再入院。コントロールには難渋したが、17日よりLEV1000mg加えたところ消失。頭部MRIでは左後頭葉の可逆性の病変、左PCAの拡張を認め、脳血流SPECTでは同部の血流亢進を認めた。病状安定しており8月30日退院。

脳卒中様発作②：2012年11月22日、職場でのストレス等を誘因に閃輝暗点出現。この際は大発作に至らず経過観察。

脳卒中様発作③：2013年2月9日より感冒症状あり。同日より左同名半盲、ちらつきを自覚し、13日に当科を受診、再燃疑い同日入院。この際はMRI上右後頭葉に可逆性病変あり、脳血流SPECTでは同部の血流亢進を認めた。髄液乳酸32.1、髄液ピルビン酸1.36。精査希望あり2月25日筋生検施行。発作はLEV2000mgで消失しており28日退院。筋生検では筋繊維の大小不同は軽度で、壊死・再生線維は認めない。Endomysial fibrosisなく、リンパ球浸潤無し。RRF, COX, SSVなどミトコンドリア異常を示唆する所見は認めなかったが、ミトコンドリアDNA解析ではtRNAロイシンコード領域に3271T>C点変異を指摘された。

以上のように背景調査では、2012年7月15日、11月22日、2013年2月9日に「発作時突発性局所神経徴候」が認められ、本治験の「選択基準による「脳卒中様発作カウント」は3回であった（このうち2回の発作で局所神経徴候に該当するMRI異常が確認されている）。選択除外基準に照らし、患者登録が可能であると判断され、アルギニン非併用例に分類された。

[治験同意取得] 治験プロトコルについて説明し、2013年11月7日に同意を取得した。

[治験薬投与量・投与期間] 試験薬KN01投与量は、体重区分により規定された12g/日とした。投与期間は2013年11月14日-2014年11月13日迄の1年間。

[評価期間] 2014年1月16日-2014年11月13日までの43週間。

[有効性評価] 投与期間・評価期間とも本治験の「MELAS ストローク判定基準による脳卒中様発作カウント＝発作時突発性局所神経徴候＋頭部MRI 拡散強調像高信号」は0回であった。

[安全性評価] 投与期間・評価期間とも有害事象はなかった。

[FIH(First-in-human) バイオマーカー候補測定] ①白血球ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>のタウリン修飾率：(投与前 0週) 25.54±1.20%→(投与後 52週) 46.43±0.52% (P<0.05 で有意上昇) ②ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6 蛋白質量 (内部コントロールβ-actin比)：(0週) 0.37±0.06→(52週) 0.53±0.03。③ミトコンドリア遺伝子変異率 (ヘテロプラスミー)：(0週) 30.9±2.87%→(52週) 29.2±5.03%。

### D. 考察

本被験者は、試験薬タウリンの1年間の投与によって脳卒中様発作が完全抑制された。FIHで検討した薬効バイオマーカー候補のうち、白血球検体で測定したミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率が有意に上昇していた。

### E. 結論

聖隷浜松病院の1症例は、試験薬タウリン経口投与による脳卒中様発作再発抑制効果の主要評価項目である「100%レスポonder」に該当して、有効であると考えられた。試験薬投与前後で有意に上昇した白血球ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率からは、このバイオマーカー候補が有用である可能性を示した。試験薬投与による有害事象はなく安全性についても問題ないと考えられた。

### F. 研究発表

なし

### 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

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 白石 裕一 長崎大学脳神経内科・講師

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子のクローバーリーフ領域の一塩基変異による発症機構は不明であった。われわれは世界に先駆け、正常 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドン 1 文字目はタウリン修飾をうけ、一方 MELAS 変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> ではこの修飾が欠損するため (Yasukawa, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001) ことを発見した。この独創的知見から MELAS の基本病態は RNA 修飾異常症であると提唱し昨年度タウリンの治療特許を取得した。長崎大学病院では、エントリー基準の脳卒中様発作回数 2 回の MELAS 女性 1 名を登録し治験を実施した。試験薬タウリン経口投与によって脳卒中様発作は完全に抑制された。タウリン大量経口投与による脳卒中様発作再発予防効果の有効性、安全性が検証できたものと考えられる。

A. 研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドンのタウリン修飾欠損が発見された (Yasukawa, Ohta, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。研究責任者砂田と分担研究者太田らとの共同研究により、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 9 年以上抑制されることを報告した (Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに 1987 年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC 研究を基盤に、新規に MELAS 脳卒中様発作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を目標とする医師主導治験を骨子とする。

本年度は分担研究者として長崎大学病院で、1 名の患者を対象に、期間 1 年間の試験薬タウリン投与を実施し、その脳卒中様発作予防の有効性について検討した。

B. 研究方法

長崎大学病院脳神経内科外来に通院中の 1 例の 30 代女性 MELAS 患者について、その同意を得て登録した。GMP 試験薬タウリンの期間 1 年の投与を実施して、その脳卒中様発作再発予防効果について検証した。治験参加に先立ち、治験審査会 (IRB) に本治験プロトコルを申請し承認を得た。

(倫理面への配慮)

本研究は、2008 年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成 25 年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成 23 年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成 24 年発令の「臨床研究・治験活性化 5 か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令 (GCP)」に該当する医師主導治験として実施する。

C. 研究結果

被験者は 30 台女性。低身長、難聴、糖尿病あり。平成 19 年右眼視野異常で発症し、mtDNA A3243G 変異を認め MELAS と診断した。

[治験選択基準]脳卒中様発作①：  
平成 24 年 6 月 28 日 皮質性視覚障害あり、頭部 MRI にて左小脳半球に拡散強調画像で高信号を呈した。

脳卒中様発作②：平成 25 年 4 月 22 日皮質性感覚障害、皮質性視覚障害、失語あり、頭部 MRI にて、右島皮質に拡散強調画像で高信号を呈した。

脳卒中様発作③平成 25 年 6 月 16 日、皮質性視覚障害あり、頭部 MRI では拡散強調画像で高信号病変なし。

以上のように背景調査では、平成 24 年 6 月 28 日、平成 25 年 4 月 22 日に「発作時突発性局所神経徴候」が認められ、本治験の「選択基準による「脳卒中様発作カウント」は 2 回であった。選択除外基準に照らし、患者登録が可能であると判断され、アルギニン併用例に分類された。

[治験同意取得] 治験プロトコルについて説明し、平成 25 年 11 月 11 日に同意を取得した。[治験薬投与量・投与期間] 試験薬 KN01 投与量は、体重区分により規定された 9g/日とした。投与期間は平成 25 年 11 月 18 日-平成 26 年 11 月 17 日迄の 1 年間。[有効性評価] 投与期間・評価期間とも本治験の「MELAS ストローク判定基準による脳卒中様発作カウント＝発作時突発性局所神経徴候＋頭部 MRI 拡散強調像高信号」は 0 回であった。[安全性評価] 有害事象は、不眠の悪化、食思不振、皮疹、下痢、腹痛がみられた。このうち、不眠の悪化と食思不振は治験薬との関連なしとは言えないと判断した。治験薬は期間中続行できた。本被験者は血中乳酸、ピルビン酸、アミノ酸分析を行ったが、バイオマーカー関連検査については、被験者の同意が得られなかった。

乳酸、ピルビン酸値は投薬開始時、終了時でそれぞれ 64.3→41.7mg/dl、2.05→1.70mg/dl と推移した。

#### D. 考察

本被験者は、試験薬タウリンの 1 年間の投与によって脳卒中様発作が完全抑制された。

#### E. 結論

長崎大学病院の 1 症例は、試験薬タウリン経口投与による脳卒中様発作再発抑制効果の主要評価項目である「100%レスポンス」に該当して、有効であると考えられた。試験薬投与による重篤な有害事象はなく安全性についても問題は少ないと考えられた。

#### F. 研究発表

なし

#### 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

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 小川 厚 福岡大学筑紫病院 小児科・教授

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子のクローバーリーフ領域の点変異によって発症する。MELAS 変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> アンチコドンでは、正常で認められるタウリン修飾が欠損し (Yasukawa, Ohta, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, Ohta, EMBO J 20, 2001)。一方、タウリン大量投与によって MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害が改善し、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 10 年以上完全に抑制された (Rikimaru, Sunda, Ohta, Intern Med 51, 2012)。この POC 試験から、MELAS 基本病態は tRNA 修飾異常症と提唱し、平成 24 年度にタウリン特許を取得し、脳卒中の再発予防効果を効能効果とする薬事承認を目指す医師主導治験（多施設・オープン・第 3 相）実施を骨子とする本研究を開始した。エントリー基準は試験薬同意取得前 78 週以内に 2 回以上、かつ 52 週以内に 1 回以上の発作性突発性局所神経徴候とした。試験薬タウリンの投与期間は 52 週で、評価期間は 42 週間、主要評価項目は 100%レスポンス：脳卒中様発作完全抑制とした。薬効バイオマーカーとして、本治験では、ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のタウリン修飾率、ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6 蛋白質量、及びミトコンドリア遺伝子変異率（ヘテロプラスミー）について検討した。実施医療施設川崎医科大学病院では、エントリー基準の脳卒中様発作回数 3 回の 40 代 MELAS 女性 1 名を登録し治験を実施した。試験薬タウリン経口投与によって脳卒中様発作は完全に抑制され、薬効バイオマーカーのうち白血球ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率が有意に上昇した。タウリン大量経口投与による脳卒中様発作再発予防効果の有効性が検証できたものと考えられる。

A. 研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドンのタウリン修飾欠損が発見された (Yasukawa, Ohta, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。われわれと分担研究者太田らとの共同研究により、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 9 年以上抑制されることを報告した (Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに 1987 年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC

研究を基盤に、新規に MELAS 脳卒中様発作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を目標とする医師主導治験を骨子とする。

本年度は分担研究者として中核医療機関福岡大学筑紫病院で、1 名の患者を対象に、期間 1 年間の試験薬タウリン投与を実施し、その脳卒中様発作予防の有効性について検討した。

B. 研究方法

川崎医科大学タウリン治験ワーキンググループが作成しPMDA本審査を経たプロトコルに従い、福岡大学筑紫病院小児科外来に通院中の1例の15歳男児MELAS患者について、保護者および患児の同意を得て登録した。GMP試験薬タウリンの期間1年の投与を実施して、その脳卒中様発作再発予防

効果について検証した。

治験参加に先立ち、臨床研究審査委員会（IRB）に本治験プロトコルを申請し承認を得た。

（倫理面への配慮）

本研究は、2008年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成25年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成23年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令（GCP）」に該当する医師主導治験として実施する。

### C. 研究結果

被験者：15歳男児

6歳1ヵ月時に頭痛、嘔吐が続くため精査を行い、髄液検査で乳酸、ピルビン酸高値、ミトコンドリア遺伝子解析の結果、ミトコンドリア遺伝子A3243G変異が認められMELASと診断された。L-アルギニン、ジクロロ酢酸、ビタミンB1の経口投与を開始され、外来経過観察された。11歳9ヵ月より脳卒中様発作を認めるようになり、視覚発作と脳波異常が出現しカルバマゼピンの経口投与も開始された。低身長、感音性難聴も認めた。[治験同意取得78週以内]脳卒中様発作①：平成24年8月6日（13歳11ヵ月）から頭痛、嘔吐が出現し、高乳酸血症を認めた。L-アルギニン、D-マンニトール、デキサメタゾンの静脈投与を行い、けいれんが群発したためミダゾラム持続点滴を開始した。けいれんは頓挫したが、目が見えなくなっており、頭部MRI検査で両側の後頭葉にDWIで高信号域を認め皮質盲と判断した。L-アルギニン投与を継続し、徐々に視力は改善し8月28日に退院した。発作②：退院後の平成24年9月に頭痛が増加し、話すことができなくなることがあった。10月1日の受診時に話すことができず、けいれんも出現したため、L-アルギニン、D-マンニトール、ミダゾラム静脈投与を行った。頭部MRI検査では左側頭葉にDWIで高信号域を認めた。10月5日に右手の麻痺が出現し、右手がぴくつくことがあるためジアゼパムの静注も行った。10月8日に右手のぴくつきは改善し、会話も可能であった。徐々に活気が

上昇し、10月16日退院した。発作③：平成25年3月17日に嘔吐しており、顔面の違和感を訴え左足のぴくつきがみられた。3月18日の頭部MRI検査では右頭頂葉にDWIで高信号域を認めた。経口摂取が回復しており、L-アルギニン経口投与で左頬の違和感と足のぴくつきは改善傾向であった。3月21日に頭痛が出現し3月22日に左頬の違和感も再燃したため、L-アルギニン、D-マンニトールの静脈投与を開始した。3月26日より症状は改善し、3月29日にL-アルギニンは経口投与に変更し、4月3日にレベチラセタムの経口投与を開始して退院した。発作④：4月6日の夕方に足のぴくつきがみられ、左足が脱力していた。4月7日に入院してミダゾラム点滴静注を行った。4月8日に症状は改善しておりミダゾラムは中止してレベチラセタム経口投与を増量した。4月10日に項部痛があったが4月11日に改善し、4月13日退院した。

以上のように背景調査では、平成24年8月6日、平成24年10月1日、平成25年3月17日、平成25年4月6日に「発作時突発性局所神経徴候」が認められ、本治験の「選択基準による「脳卒中様発作カウント」は4回であった。選択除外基準に照らし、患者登録が可能であると判断され、アルギニン併用例に分類された。[治験同意取得]治験プロトコルについて説明し、平成25年10月23日に同意を取得した。[治験薬投与量・投与期間]試験薬KN01投与量は、体重区分により規定された9g/日とした。投与期間は平成25年11月7日-平成26年11月12日迄の1年間。[評価期間]平成26年1月8日-平成26年11月12日までの43週間。[有効性評価]投与期間・評価期間とも本治験の「MELASストローク判定基準による脳卒中様発作カウント＝発作時突発性局所神経徴候＋頭部MRI拡散強調像高信号」は0回であった。[安全性評価]投与期間・評価期間とも有害事象はなかった。[FIH(First-in-human)バイオマーカー候補測定]①白血球ミトコンドリアtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>のタウリン修飾率：(投与前0週) 33.32±1.48%→(投与後52週) 34.50±3.33% (変化なし) ②ミトコンドリアLeu(UUR)-rich ND6蛋白質量(内部コントロールβ-actin比)：(0週) x 1.0→(52

週) x 1.034. ③ミトコンドリア遺伝子変異率 (ヘテロプラスミー) : (0 週) 65.8% → (52 週) 66.2%.

#### D. 考察

本被験者は、試験薬タウリンの 1 年間の投与によって脳卒中様発作が完全抑制された。FIH で検討した薬効バイオマーカー候補のうち、白血球検体で測定したミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率は変化なかった。

#### E. 結論

福岡大学筑紫病院の 1 症例は、試験薬タウリン経口投与による脳卒中様発作再発抑制効果の主要評価項目である「100%レスポonder」に該当して、有効であると考えられた。試験薬投与前後で白血球ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率は変化なかった。このバイオマーカー候補が有用である可能性はあるが、本症例の結果は一致しなかった。試験薬投与による有害事象はなく安全性についても問題ないと考えられた。

#### F. 研究発表

なし

#### 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

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 中村 道三 京都医療センター 神経内科

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子のクローバーリーフ領域の点変異によって発症する。MELAS 変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> アンチコドンでは、正常で認められるタウリン修飾が欠損し (Yasukawa, Ohta, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, Ohta, EMBO J 20, 2001)。一方、タウリン大量投与によって MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害が改善し、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 10 年以上完全に抑制された (Rikimaru, Sunda, Ohta, Intern Med 51, 2012)。この POC 試験から、MELAS 基本病態は tRNA 修飾異常症と提唱し、平成 24 年度にタウリン特許を取得し、脳卒中の再発予防効果を効能効果とする薬事承認を目指す医師主導治験（多施設・オープン・第 3 相）実施を骨子とする本研究を開始した。エントリー基準は試験薬同意取得前 78 週以内に 2 回以上、かつ 52 週以内に 1 回以上の発作性突発性局所神経徴候とした。試験薬タウリンの投与期間は 52 週で、評価期間は 42 週間、主要評価項目は 100%レスポonder：脳卒中様発作完全抑制とした。薬効バイオマーカーとして、本治験では、ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のタウリン修飾率、ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6 蛋白質量、及びミトコンドリア遺伝子変異率（ヘテロプラスミー）について検討した。実施医療施設京都医療センターでは、エントリー基準の脳卒中様発作回数 6 回の 30 歳 MELAS 女性 1 名を登録し治験を実施した。試験薬タウリン経口投与によって脳卒中様発作は完全に抑制され、タウリン大量経口投与による脳卒中様発作再発予防効果の有効性を示唆する結果と考える。

A. 研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> のアンチコドンのタウリン修飾欠損が発見された (Yasukawa, Ohta, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。われわれと分担研究者太田らとの共同研究により、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 9 年以上抑制されることを報告した (Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに 1987 年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC 研究を基盤に、新規に MELAS 脳卒中様発

作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を目標とする医師主導治験を骨子とする。

本年度は分担研究者として中核医療機関京都医療センターで、1 名の患者を対象に、期間 1 年間の試験薬タウリン投与を実施し、その脳卒中様発作予防の有効性について検討した。

B. 研究方法

京都医療センター神経内科外来に通院中の 1 例の 30 歳女性 MELAS 患者について、その同意を得て登録した。GMP 試験薬タウリンの期間 1 年の投与を実施して、その脳卒中様発作再発予防効果について検証した。治験参加に先立ち、院内治験インフラを整備し、治験審査会 (IRB) に本治験プロトコルを申請し承認を得た。